

KRO4/01518

RO/KR 23.06.2004

REC'D 06 JUL 2004

PCT

대한민국 특허청

KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2003-0041547
Application Number

출원년월일 : 2003년 06월 25일
Date of Application JUN 25, 2003

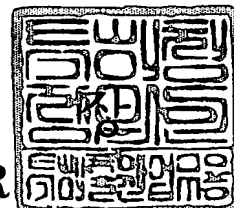
출원인 : 제일약품주식회사
Applicant(s) JE IL PHARMACEUTICAL CO., LTD.



2004 년 06 월 23 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.06.25
【발명의 명칭】	트리사이클릭 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학적 조성물
【발명의 영문명칭】	TRICYCLIC DERIVATIVES OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF, THEIR PREPARATIONS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM
【출원인】	
【명칭】	제일약품 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003458-4
【대리인】	
【성명】	이원희
【대리인코드】	9-1998-000385-9
【포괄위임등록번호】	2003-044021-2
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김명화
【성명의 영문표기】	KIM, Myung-Hwa
【주민등록번호】	530716-2005411
【우편번호】	449-914
【주소】	경기도 용인시 구성면 상하리 621 수원동마을 쌍용아파트 304-1202
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	천광우
【성명의 영문표기】	CHUN, Kwangwoo
【주민등록번호】	721225-1573611
【우편번호】	449-718
【주소】	경기도 용인시 삼가동 265 진우아파트 102동 1502호
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 최재원
 【성명의 영문표기】 CHOI, Jae-Won
 【주민등록번호】 741224-1037716
 【우편번호】 122-873
 【주소】 서울특별시 은평구 수색동 29-53 2/9
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 조보영
 【성명의 영문표기】 JOE, Bo-Young
 【주민등록번호】 740501-2121126
 【우편번호】 449-930
 【주소】 경기도 용인시 역북동 377-1, 207호
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 박상우
 【성명의 영문표기】 PARK, Sang-Woo
 【주민등록번호】 750628-1840416
 【우편번호】 440-827
 【주소】 경기도 수원시 장안구 율전동 366-1 13/3 성원주택 205호
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김광희
 【성명의 영문표기】 KIM, Kwang Hee
 【주민등록번호】 690508-2384119
 【우편번호】 449-903
 【주소】 경기도 용인시 기흥읍 구갈리 380 한성아파트 112동 305호
 【국적】 KR

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인
 이원희 (인)

【수수료】

【기본출원료】 20 면 29,000 원
 【가산출원료】 125 면 125,000 원

【우선권주장료】	0	건	0	원
【심사청구료】	0	항	0	원
【합계】	154,000			원
【첨부서류】	1.	요약서·명세서(도면)_1통		

【요약서】**【요약】**

본 발명은 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 구체적으로 본 발명은 콜히친의 유도체로서 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 화합물은 암세포주에 대해서는 매우 강한 세포독성을 나타내고, 동물독성시험에서는 콜히친 또는 탁솔 주사제보다 독성이 현저히 감소되었으므로 임상적으로 유용한 항암제, 항증식제 또는 면역억제제로서 사용될 수 있다.

【색인어】

트리사이클릭 유도체, 콜히친 유도체, 항암제, 항증식제, 면역억제제

【명세서】

【발명의 명칭】

트리사이클릭 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학적 조성물{TRICYCLIC DERIVATIVES OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF, THEIR PREPARATIONS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM}

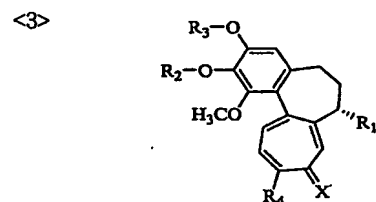
【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

<2> <화학식 1>



<4> (상기에서 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 X는 하기에 기재된 바와 같다)

<5> 콜히친은 슈도 알칼로이드(pseudo-alkaloid) 화합물로서, 항염증작용을 갖고 있어 류마치스성 관절염(rheumatoid arthritis)치료에도 사용된다는 보고[임상잡지 내과, 86, No.2, 342-345, 2000]가 있으며, 콜히친 및 치오콜히친 유도체는 근육이완 작용 및 항염증작용을 나타내며 (US 5 973 204호, EP 0870761 A1호), 티오콜히코사이드(thiocolchicoside)는 골격근에

대한 경축 및 염증상태를 치료하는데 사용되고 있다. 또한, 콜히친은 동물 이식 시험에서 이식된 장기에 단핵구(monocyte) 및 T 세포의 침윤(infiltration)을 억제하고 염증성 사이토카인(cytokine)인 TNF-, IL-1 및 IL-6의 생성을 감소시킴으로써 면역억제작용을 나타내는 것으로 보고되고 있어[*J. Am. Soc. Nephrol.*, 4(6), 1294-1299, 1993; *Transplantation Proceedings*, 32, 2091-2092, 2002] 면역억제제로 개발하는 연구(WO 02/100824)도 진행되고 있다.

- <6> 콜히친(colchicine)은 세관(tubulin)과의 반응을 통하여 미세관(microtubule)을 불안정화시키는 작용을 함으로써 세포분열을 억제한다[*The Alkaloids*, 1991, 41, 125-176; US 4 533 675호]. 이러한 콜히친은 통풍(gout) 및 그와 관련된 염증성 질환의 치료제로 사용되고 있다. 그러나, 콜히친은 위장관 독성 및 제한적인 치료학적 지표(therapeutic index)로 인하여 그 사용이 급성 염증성 질환의 치료제로 제한되고 있다[*Pharmacotherapy*, 11, 3, 196-211, 1991].
- <7> 또한, 콜히친 유도체를 항암제로 개발하기 위한 연구[US 3 222 253; US 00/6080739; WO 97/01570]가 진행되어 왔으나 현재까지 성공을 이루지 못 하였고, 단지 데메콜친(demecolcine)만이 백혈병 치료제로 병원에서 사용되었다. 그러나, 데메콜친 역시 위장관 독성 및 제한적인 치료학적 지표(therapeutic index)는 해결되지 못하고 있다.
- <8> 본 발명자들은 독성을 감소시켜 안정된 치료학적 지표를 나타내고, 항암작용, 항증식작용 및 면역억제작용이 우수한 콜히친 유도체를 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.

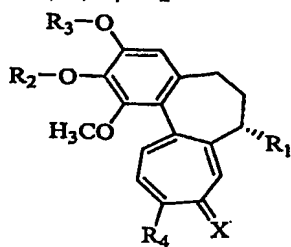
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <9> 본 발명의 목적은 독성을 감소시켜 안정된 치료학적 지표를 나타내고, 항암작용, 항증식 작용 또는 면역억제작용이 우수한 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.
- <10> 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- <11> 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 상기 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

【발명의 구성】

- <12> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

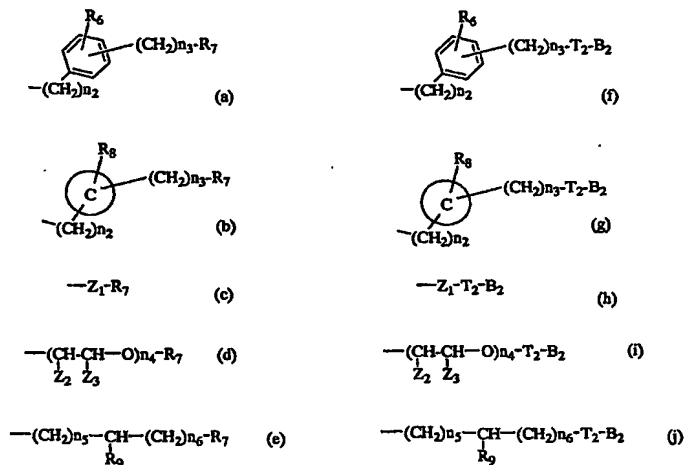
<13> 【화학식 1】



- <14> (상기 식에서
- <15> (1) R_1 은 화학식 $-T_1-B_1$ 이고;

- <16> 상기에서 T_1 은 $-X_1-$, $-X_1-C(X_2)-$, $-N(R_5)-$, $-N(R_5)C(X_2)-$, $-N(R_5)S(O)n_1-$,
 $-N(R_5)C(O)-X_1-$ 또는 $-N(R_5)C(X_1)NH-$ 이 때 X_1 , X_2 는 각각 O 또는 S이고, R_5 는 각각 수소 또는
 $C_1 \sim C_5$ 알킬기이고, n_1 은 1-2의 정수이고; B_1 은 다음 (a)~(j)의 기중 하나에서 선택되고,

<17>



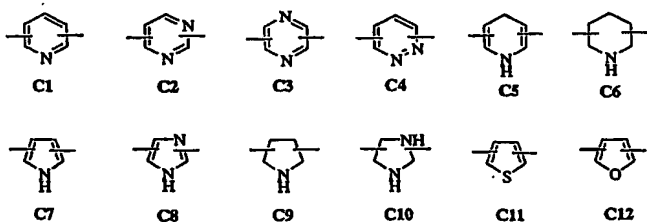
- <18> 상기에서 R_6 과 R_8 은 각각 수소, 할로젠, 하이드록시, $C_1 \sim C_3$ 알콕시, 아미노, 시아노 또는
 $C_1 \sim C_3$ 저급알킬기이고; R_7 과 R_9 은 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 메르캅토, $-ONO$,
 $-ONO_2$ 또는 SNO 이며, 이 때 R_7 과 R_9 은 같거나 다를 수 있고;

<19>



- 는 헤테로원자를 1-2개 포함하는 $C_5 \sim C_6$ 의 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고
리이고, 이 때 상기 헤테로원자는 O, S 및 N에서 각각 선택되고, 바람직하게는

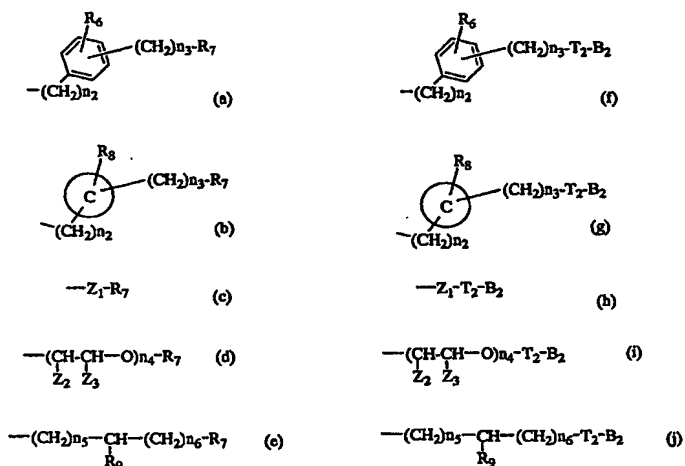
<20>



- <21> 이고, 가장 바람직하게는 위치 2번 및 6번 또는 2번 및 5번에 치환된 C1(피리딜기), 2번 및 5번 또는 2번 및 4번에 치환된 C7(피롤릴기), C11(티오펜닐기) 또는 C12(푸라닐기)이며, 치환체의 결합은 대칭 및 비대칭 위치에 있을 수 있고; Z_1 은 $C_1 \sim C_{10}$ 의 직쇄 또는 측쇄를 갖는 알킬기, 바람직하게는 $C_2 \sim C_5$ 를 갖는 직쇄 또는 측쇄를 갖는 알킬이거나 치환기를 갖는 사이클로 알킬기이고; Z_2 와 Z_3 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기를 의미하며, 이 때 Z_2 가 메틸기일 때는 Z_3 는 수소이고, Z_3 가 메틸기일 때는 Z_2 가 수소이고; T_2 는 $-X_1-$ 또는 $-X_1-C(X_2)-$ 이고, 이 때 X_1, X_2 는 각각 O나 S이고; B_2 는 상기 (a), (b), (c), (d) 또는 (e) 기중 하나에서 선택되고; n_2 는 0~3의 정수이고, n_3 는 0~10의 정수이고, 바람직하게는 0~5의 정수이고, n_4 는 1~5의 정수이고, 바람직하게는 1~3의 정수이고, n_5 와 n_6 는 각각 독립적으로 1~6의 정수이고, 바람직하게는 1~3의 정수이고;
- <22> (2) R_2 과 R_3 는 각각 독립적으로 수소, $-PO_3H_2$, 포스포네이트, 설페이트, $C_3 \sim C_7$ 사이클로 알킬, $C_2 \sim C_7$ 알케닐, $C_2 \sim C_7$ 알카이닐, $C_1 \sim C_7$ 알카노일, $C_1 \sim C_7$ 알킬 또는 당이고, 이 때 당은 글루크로닐, 글루코실 또는 갈락토실과 같은 단당류를 의미하고;
- <23> (3) R_4 는 OCH_3 , SCH_3 또는 $NR_{10}R_{11}$ 이고, 이 때 R_{10} 과 R_{11} 은 각각 독립적으로 수소, $C_1 \sim C_5$ 알킬이고;
- <24> (4) X는 O 또는 S 이다.
- <25> 바람직하게는, 상기 화학식 1에서
- <26> (1) R_1 은 화학식 $-T_1-B_1$ 이고;

<27> 상기에서 T_1 은 $-N(R_5)C(X_2)-$, $-N(R_5)C(O)-X_1-$ 또는 $-N(R_5)C(X_1)NH-$ 이고, 이 때 X_1 , X_2 는 각각 0 이고, R_5 는 각각 수소 또는 $C_1 \sim C_5$ 알킬기이고; B_1 은 다음 (a)~(j)의 기중 하나에서 선택되고,

<28>



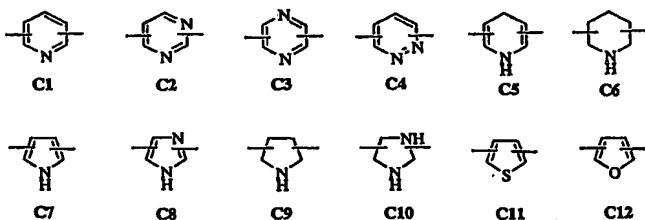
<29> 상기에서 R_6 과 R_8 은 각각 수소, 할로젠, 하이드록시, $C_1 \sim C_3$ 알콕시, 아미노, 시아노 또는 $C_1 \sim C_3$ 저급알킬기이고; R_7 과 R_9 은 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 메르캅토(티올기), $-ONO$, $-ONO_2$ 또는 SNO 이며, 이 때 R_7 과 R_9 은 같거나 다를 수 있고;

<30>



는 헤테로원자를 1~2개 포함하는 $C_5 \sim C_6$ 의 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리이고, 이 때 상기 헤테로원자는 O, S 및 N에서 각각 선택되고, 바람직하게는

<31>



- <32> 이고, 가장 바람직하게는 위치 2번 및 6번 또는 2번 및 5번에 치환된 C1(피리딜기), 2번 및 5번 또는 2번 및 4번에 치환된 C7(피롤릴기), C11(티오펜닐기) 또는 C12(푸라닐기)이며, 치환체의 결합은 대칭 및 비대칭 위치에 있을 수 있고; Z_1 은 $C_1 \sim C_{10}$ 의 직쇄 또는 측쇄를 갖는 알킬기, 바람직하게는 $C_2 \sim C_5$ 를 갖는 직쇄 또는 측쇄를 갖는 알킬이거나 치환기를 갖는 사이클로 알킬기이고; Z_2 와 Z_3 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기를 의미하며, 이 때 Z_2 가 메틸기일 때는 Z_3 는 수소이고, Z_3 가 메틸기일 때는 Z_2 가 수소이고; T_2 는 $-X_1-$ 또는 $-X_1-C(X_2)-$ 이고, 이 때 X_1, X_2 는 각각 O나 S이고; B_2 는 상기 (a), (b), (c), (d) 또는 (e) 기중 하나에서 선택되고; n_2 는 0~3의 정수이고, n_3 는 0~10의 정수이고, 바람직하게는 0~5의 정수이고, n_4 는 1~5의 정수이고, 바람직하게는 1~3의 정수이고, n_5 와 n_6 는 각각 독립적으로 1~6의 정수이고, 바람직하게는 1~3의 정수이고;
- <33> (2) R_2 과 R_3 는 각각 독립적으로 $C_3 \sim C_7$ 사이클로알킬 또는 $C_1 \sim C_7$ 알킬이고;
- <34> (3) R_4 는 SCH_3 또는 OCH_3 이고;
- <35> (4) X 는 O 또는 S 이다.
- <36> 본 발명에 따른 바람직한 트리사이클릭 유도체는
- <37> 6-하이드록시메틸-*N*[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]니코틴아미드;
- <38> 6-니트로옥시메틸-*N*[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]니코틴아미드;

- <39> 3-클로로메틸벤조익에시드-{5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일카바모닐]피리딘-2-일}메틸에스테르;
- <40> 3-니트로옥소벤조익에시드-{5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;
- <41> 4-클로로부티릭에시드-{5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;
- <42> 4-니트로옥소부티릭에시드-{5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;
- <43> 6-하이드록시메틸피리딘-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;
- <44> 6-브로모메틸피리딘-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;
- <45> 6-니트로옥시메틸피리딘-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;
- <46> 3-클로로메틸벤조익에시드-{6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;
- <47> 3-니트로옥시메톡시벤조익에시드-{6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;
- <48> 4-클로로부티릭에시드-{6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;

- <49> 4-니트로옥시부티릭에시드-{6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;
- <50> 5-히드록시메틸푸란-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;
- <51> 5-니트로옥시메틸푸란-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;
- <52> 5-하이드록시메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;
- <53> 5-브로모메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;
- <54> 5-니트로옥시메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;
- <55> 2-하이드록시-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <56> 3-클로로메틸벤조익에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;
- <57> 3-니트로옥소메틸벤조익에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;
- <58> 4-클로로부티릭에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;

- <59> 4-니트로부티릭에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;
- <60> 3-하이드록시-N[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <61> 3-클로로메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;
- <62> 3-니트록시메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;
- <63> 4-클로로부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;
- <64> 4-니트록시부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;
- <65> 2-메르캅토-N[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <66> 2-니트로소티오-N[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <67> N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-하이드록시메틸벤즈아미드;
- <68> 3-브로모메틸-N[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

- <69> N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;
- <70> 3-하이드록시메틸-N-[(7S)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;
- <71> N-[(7S)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;
- <72> N-[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-하이드록시메틸벤즈아미드;
- <73> N-[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;
- <74> 3-클로로메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르;
- <75> 3-니트로옥시메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸-설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르;
- <76> 4-클로로부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르;
- <77> 4-니트로옥시부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르;
- <78> 3-니트로옥시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

- <80> 3-메르캅토메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조
[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <81> 3-니트로소티오메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로
벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <82> *N*[(7*S*)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌
-7-일]-2-플루오로-3-하이드록시메틸벤즈아미드;
- <83> 3-브로모메틸-*N*[(7*S*)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤
조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로벤즈아미드;
- <84> *N*[(7*S*)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌
-7-일]-2-플루오로-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;
- <85> 2-플루오로-3-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소
-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <86> 3-브로모메틸-2-플루오로-*N*[(7*S*)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소
-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <87> 2-플루오로-*N*[(7*S*)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드
로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;
- <88> 2-플루오로-3-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라
하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <89> 3-브로모메틸-2-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이
드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

- <90> 2-플루오로-3-니트로옥시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <91> *N*[(7*S*)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]-2-플루오로-3-하이드록시메틸벤즈아미드;
- <92> 3-브로모메틸-*N*[(7*S*)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]-2-플루오로벤즈아미드;
- <93> *N*[(7*S*)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]-2-플루오로-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;
- <94> 3-플루오로-5-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <95> 3-클로로메틸-5-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <96> 3-브로모메틸-5-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <97> 3-플루오로-5-니트로옥시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <98> 4-플루오로-3-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <99> 3-브로모메틸-4-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

- <100> 4-플루오로-3-니트로옥시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <101> 2-플루오로-5-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <102> 5-브로모메틸-2-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <103> 2-플루오로-5-니트로옥시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <104> 3-하이드록시-5-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <105> 3-하이드록시-5-니트로옥시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <106> 3,5-*bis*-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <107> 3,5-*bis*-브로모메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <108> 3,5-*bis*-니트로옥시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;
- <109> 2-하이드록시-4-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

<110> 4-브로모메틸-2-하이드록시-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

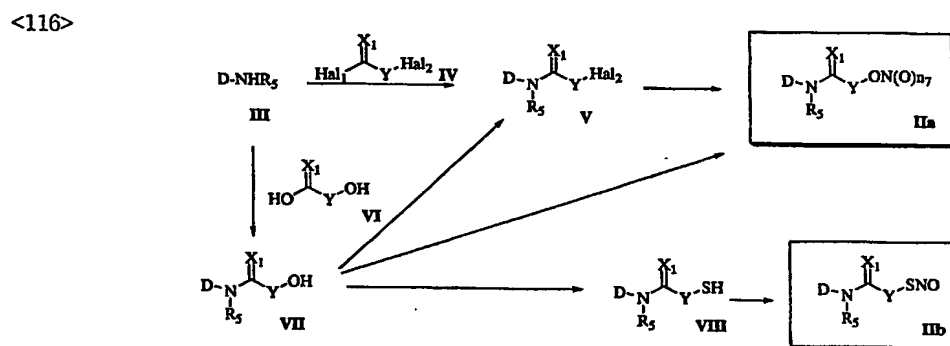
<111> 2-하이드록시-4-니트로옥시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드; 및

<112> 5-클로로메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드이다.

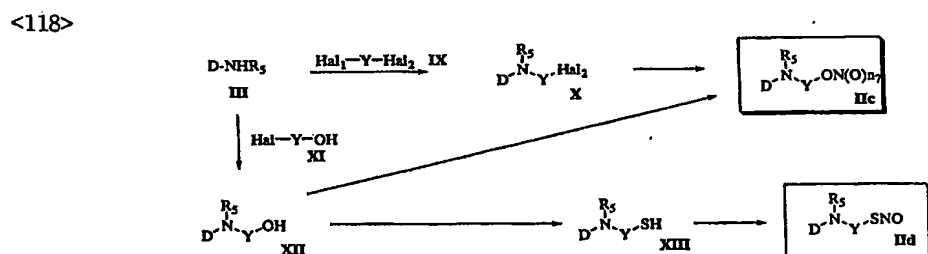
<113> 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 약학적으로 허용되는 염은 본 발명에 따른 화합물이 충분하게 염기성인 경우, 본 발명에 따른 화합물의 산 부가염을 포함한다. 이러한 산 부가염은 할로젠화수소와 같은 약학적으로 허용되는 음이온을 제공하는 무기산 또는 유기산을 보유하는 염들 또는 황산 또는 인산을 보유하는 염들, 또는 트리플루오로아세트산, 시트릭산 또는 말레인산을 보유하는 염들을 포함한다. 적합한 염으로서 염화수소염, 브롬화수소염, 인산염, 황산염, 알킬설포네이트염, 아릴설포네이트염, 아세트산염, 벤조산염, 시트릭산염, 말레일산염, 푸마르산염, 숙신산염, 락트산염 및 타타르산염을 포함한다. 또한, 본 발명에 따른 화합물이 충분하게 산성인 경우, 약학적으로 허용하는 염들은 약학적으로 허용가능한 양이온을 제공하는 무기 염기 또는 유기 염기로 형성할 수 있다. 상기 무기 염기로는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 또는 마그네슘염 등이 포함되며, 상기 유기 염기로는 메틸아민염, 디메틸아민염, 트리메틸아민염, 피페리딘염 또는 모르폴린염 등이 포함된다.

<114> 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 트리사이클릭 유도체의 제조방법을 제공한다. 본 발명에서는 본 발명에 따른 트리사이클릭 유도체의 제조방법을 방법 1~방법 8로 도시화하였는데, 구체적으로 상기 화학식 1에서 R_1 이 $-T_1-B_1$ 이고, B_1 이 상기 (a), (b), (c), (d), (e)의 기중 하나로 선택될 경우 방법 1~방법 6의 합성법으로 제조되고, 상기 화학식 1에서 R_1 이 $-T_1-B_1$ 이고, B_1 이 상기 (f), (g), (h), (i), (j)의 기중 하나로 선택될 경우 방법 7과 방법 8의 합성법으로 제조된다. 또한, 방법 1~방법 8에서 화학식 1의 구체적인 화합물을 일반식(IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn), (IIo) 및 (IIp)로 표시하였다.

<115> 반응도식 1 (방법 1)

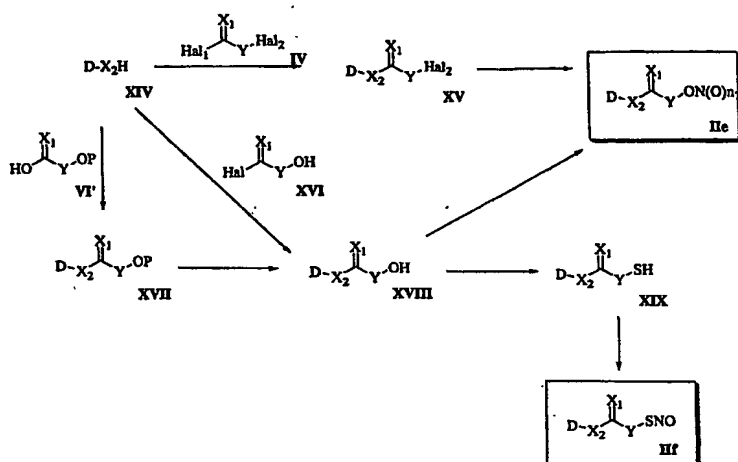


<117> 반응도식 2 (방법 2)



<119> 반응도식 3 (방법 3)

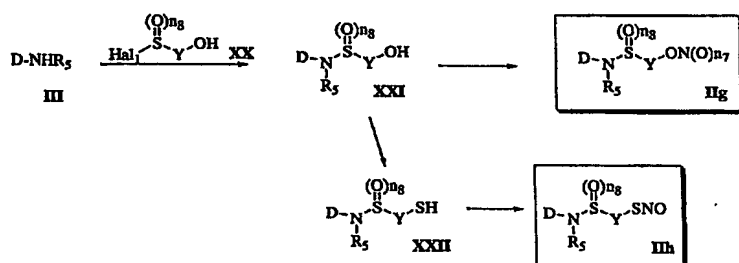
<120>



<121>

반응도식 4 (방법 4)

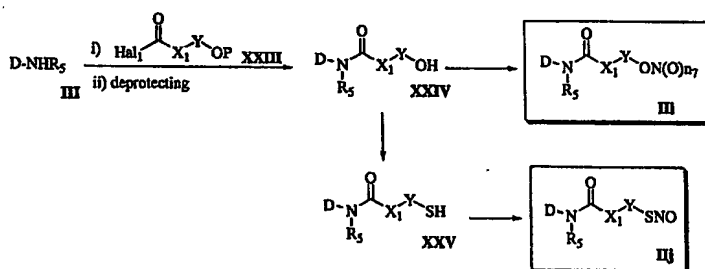
<122>



<123>

반응도식 5 (방법 5)

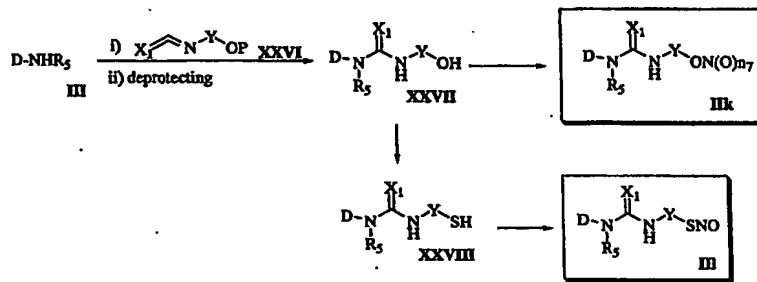
<124>



<125>

반응도식 6 (방법 6)

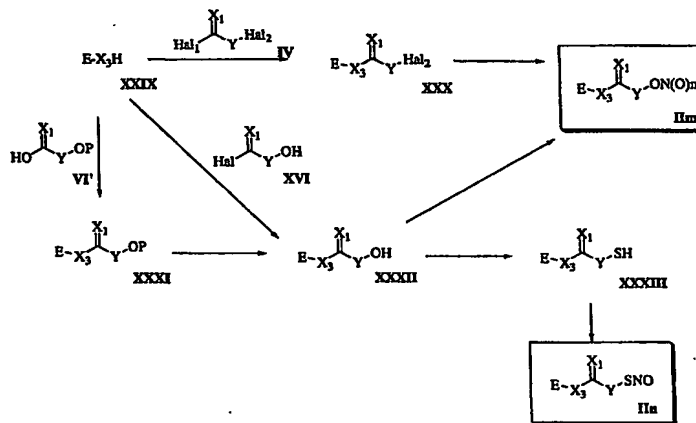
<126>



<127>

반응도식 7 (방법 7)

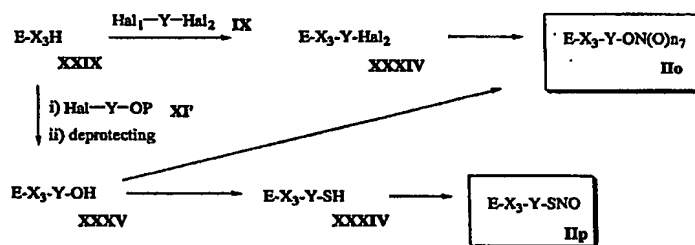
<128>



<129>

반응도식 8 (방법 8)

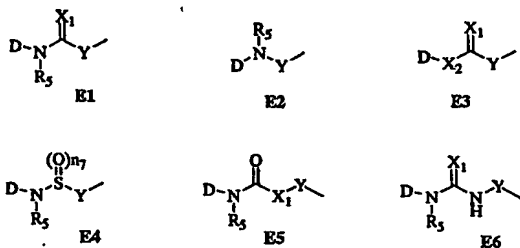
<130>



<131>

이 때 상기 반응도식에서 E는 각각 다음 E1~E6을 나타내며;

<132>



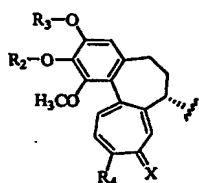
<133>

이때 X_1 , X_2 및 X_3 는 각각 O나 S이다.

<134>

상기 반응도식에서 D는

<135>

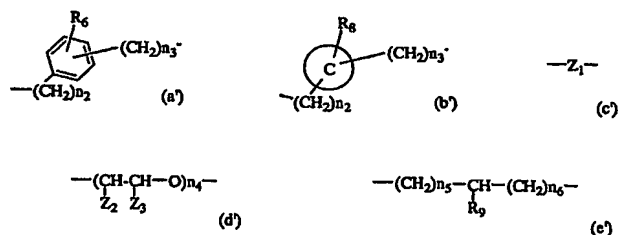


이고, 이 때, R_2 , R_3 , R_4 및 X 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고;

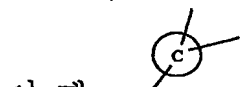
<136>

R_5 는 수소 또는 저급알킬을 나타내고, X_1 , X_2 또는 X_3 는 각각 독립적으로 O 또는 S를 나타내고, Hal_1 과 Hal_2 은 할로젠을 나타내고, 일반식(IV)과 (IX)의 Hal_1 과 Hal_2 는 각각 같거나 다른 할로젠, 예를 들면 F, Cl, Br 또는 I를 나타내고; P는 메톡시메틸 또는 t-부틸디메틸실릴과 같은 통상적인 하이드록시 보호기를 나타내고, Y는 다음 일반식 (a'), (b'), (c'), (d') 및 (e')을 나타내고,

<137>



<138>



이 때, , $R_6, R_8, R_9, Z_1, Z_2, Z_3, n_2, n_3, n_4, n_5$ 및 n_6 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, n_7 및 n_8 은 1~2의 정수이다.

<139> 이하, 본 발명의 제조방법을 상세히 설명한다.

<140> (방법 1)

<141> 화학식(IIa) 및 (IIb)의 화합물을 제조하는 본 발명의 방법 1에 따르면, 제 1단계로 화학식(III)의 아민화합물과 화학식(IV)의 할로젠화합물을 반응시키는 일반적인 아미드화반응(amidation reaction)에 의하여 화학식(V)의 화합물을 제조한다. 이 반응은 염기를 사용하지 않고 수행할 수 있으나, 일반적으로는 아미드화반응에 사용될 수 있는 염기인 피리딘, 트리에틸아민, 디에틸이소프로필아민 또는 N-메칠모르폴린 등의 존재 하에서 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔 또는 디메틸포름아미드 등을 이용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉온 내지 가온 하에 수행할 수 있으며, 바람직하게는 상온에서 수행한다.

<142> 제 2 단계에서는 제 1 단계에서 생성된 화학식(V)의 화합물을 니트로화 반응(nitration reaction)을 이용하여 화학식(IIa)의 니트로옥시 화합물(n_6 이 2인 경우)과 니트로소화 반응(nitrosation-reaction)을 이용하여 화학식(IIa)의 니트로소옥시화합물(n_6 이 1인 경우)로 각각 전환시킨다. 니트로화 반응은 일반적으로 할로젠을 니트로화 반응시킬 수 있는 화합물을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 질산은($AgNO_3$), t-부틸암모늄 니트레이트(Bu_4NNO_3)등을 사용하여 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 클로로포름, 아세토니트릴, 아세토니트릴과 수용액의 혼

합용액, 디클로로메탄 등의 존재 하에 수행한다. 니트로소화 반응은 일반적으로는 할로젠을 니트로소화 시킬 수 있는 화합물을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 아질산은 (AgNO_2), 아질산 나트륨(NaNO_2)등을 사용하여 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 클로로포름, 아세토니트릴, 아세토니트릴과 수용액의 혼합용액, 수용액 및 디클로로메탄 등의 존재 하에서 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으며, 일반적으로 냉온 내지 가온 하에 수행할 수 있고, 바람직하게는 상온에서 수행한다.

<143> 화학식(IIa)의 화합물을 합성하는 또 다른 방법은 화학식(III)의 화합물을 화학식(VI)의 화합물과 반응시켜 화학식(VII)의 화합물을 생성시키고, 생성된 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 방법으로 합성할 수 있다. 화학식(III)과 화학식(VI)의 화합물의 반응 조건은 커플링 시약(coupling reagent)인 1-(3-디메칠아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, EDCI), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(1-hydroxybenzotriazole hydrate, HOBT) 또는 1,3-디사이클로헥실 카보디이미드(1,3-dicyclohexyl carbodiimide, DCC)등의 존재 하에 반응시킨다. 이 반응은 염기를 사용하지 않고 반응을 수행할 수 있으나, 아마이드화 반응에 사용될 수 있는 일반적인 염기인 4-디메틸아미노피리딘, 피리딘, 트리에틸아민, 디에틸이소프로필아민, N-메틸모르폴린 또는 디메틸페닐아민 등의 존재 하에서 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디클로로메탄 등을 이용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으며, 일반적으로 반응은 냉온 내지 가온 하에 수행할 수 있으나 바람직하게는 냉각 또는 상온에서 수행한다. 또한, 화학식(VII)의 화합물은 일반적으로 알코올을 트리페닐포스핀(triphenylphosphine, PPh_3), N-브로모 숙신이미드(N-bromo succineimide, NBS)와 질산은 또는 아질산은과 반응시켜 직접 화학식(IIa)의 화합물로 전환시킨다. 이 때 사용되는 용매는 반응에 악영향을 미치지 않

는 용매인 클로로포름, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 아세토니트릴과 디클로로메탄의 혼합용액 등의 존재 하에 수행할 수 있으며, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않고, 일반적으로 반응은 냉온 내지 상온 하에 수행한다. 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 또 다른 방법은 화학식(VII)의 화합물을 할로젠 화합물인 화학식(V)의 화합물로 전환시킨 후 화학식(IIa)의 화합물로 전환하는 방법으로 얻을 수 있다. 이 때 할로젠 화합물의 전환은 일반적으로 하이드록시기를 할로젠으로 전환시키는 시약인 트리브로모 포스핀, 테트라브로모 메탄 등을 이용하여 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 클로로포름, 아세토니트릴, 디클로로메탄 등의 존재 하에서 수행할 수 있으며, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉온 내지 상온 하에 수행한다.

<144> 본 발명의 방법 1의 화학식(IIb)의 화합물을 제조하는 방법은 화학식(VII)의 알코올의 수소를 메실레이트, 토실레이트 또는 트리프레이트 같은 이탈기(leaving group)로 전환시킨 후 포타슘티오아세테이트와 반응시켜 티오아세트산 에스테르 화합물을 만든 후 염기의 존재 하에 가수분해시켜 화학식(VIII)의 화합물을 합성한다. 이 때 사용되는 염기는 에스테르 화합물을 가수분해할 수 있는 일반적인 염기인 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 소듐 티오메톡사이드 등을 이용하여 반응을 수행하며, 용매는 메탄올, 에탄올 등의 알코올 용액을 사용한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉온 내지 가온 하에 수행할 수 있고, 바람직하게는 냉온 또는 상온에서 수행한다. 화학식(VIII)의 화합물을 산 조건에서 아질산 나트륨과 반응시켜 화학식(IIb)의 니트로소티오 화합물로 전환시킨다. 이 때 사용되는 용매는 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 아세토니트릴과 수용액의 혼합용액 또는 디클로로메탄 등의 존재 하에서 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는

않으나, 일반적으로 반응은 낮은 내지 높은 하에 수행할 수 있고, 바람직하게는 상온에서 수행한다.

<145> (방법 2)

<146> 화학식(IIc) 및 (IId)의 화합물을 제조하는 본 발명의 방법 2에 따르면, 우선 제 1단계에서는 화학식(III)의 화합물을 화학식(IX)의 화합물과 반응시켜 화학식(X)의 화합물을 제조한다. 이 반응은 일반적으로는 방법 1의 화학식(III)의 화합물을 화학식(V)의 화합물로 전환시키는 아미드화 반응과 동일한 조건에서 수행한다.

<147> 제 2 단계에서는 제 1단계에서 생성된 화합물(X)을 사용하여 니트로화 및 니트소화 반응을 수행하여 화학식(IIc)의 화합물을 합성한다. 이 반응은 일반적으로는 방법 1의 화학식(V)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 반응과 동일한 조건으로 반응을 수행한다.

<148> 화학식(IIc)의 화합물을 합성하는 또 다른 방법은 화학식(III)의 화합물을 화학식(XI)의 화합물과 반응시켜 화학식(XII)의 화합물을 생성시키고, 이 화학식(XII)의 화합물을 화학식(IIc)의 화합물로 전환시키는 방법으로 합성할 수 있다. 화학식(III)과 화학식(XI)의 화합물의 반응조건은 방법 1의 화학식(III)의 화합물을 화학식(V)의 화합물로 전환시키는 아미드화 반응과 동일한 조건으로 수행한다. 화학식(XII)의 화합물을 화학식(IIc)의 화합물로 전환시키는 방법은 방법 1의 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 방법과 동일한 조건에서 수행한다.

<149> 화학식(XII)의 화합물을 화학식(IId)의 화합물로 전환시키는 방법으로는 방법 1의 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIb)의 화합물로 전환시키는 방법과 동일한 조건에서 수행한다.

<150> (방법 3)

<151> 화학식(IIe) 및 (IIf)의 화합물을 제조하는 본 발명의 방법 3에 따르면, 우선 제 1단계에서 화학식(XIV)의 화합물과 화학식(IV)의 화합물을 반응시켜 화학식(XV)의 화합물을 생성시킨다. 이 반응은 일반적으로는 알코올($X_2=O$)나 티오알코올 ($X_2=S$)과 아실 또는 티오아실 할라이드와의 에스테르화 반응(esterification reaction)으로 일반적인 에스테르화 반응에 사용될 수 있는 염기의 존재 하에서 수행한다. 이러한 목적으로 바람직하게 사용할 수 있는 염기는 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 디에틸이소프로필아민, 2,6-루티딘, 소듐히드라이드 (NaH), 탄산세시움 또는 수산화나트륨이 있고, 벤질트리에틸암모늄클로라이드와 같은 상전이촉매(phase transfer catalyst)를 함께 사용할 수 있다. 또한, 상기 반응은 바람직하게는 반응에 악영향을 미치지 않는 용매의 존재 하에서 수행하며, 이러한 목적으로 사용될 수 있는 용매의 예로는 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔, 디메틸포름아미드, 아세토니트릴 또는 수용액 등의 용매를 사용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉온 내지 가온 하에 수행할 수 있고, 바람직하게는 상온에서 수행한다.

<152> 제 2 단계에서는 제 1 단계에서 생성된 화학식(XV)의 화합물을 사용하여 니트로화 반응 및 니트로소화 반응을 이용하여 화학식(IIe)의 화합물을 생성시킨다. 이 반응은 일반적으로는 방법 1의 화학식(V)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 반응과 같은 조건으로 수행한다.

<153> 화학식(IIe)의 화합물을 합성하는 또 다른 방법은 화학식(XIV)의 화합물을 알코올기에 보호기를 갖는 화학식(VI')의 화합물과 반응시켜 화학식(XVII)의 화합물을 제조하고, 탈보호반응 후 화학식(XVIII)의 화합물을 만들어 화학식(IIe)의 화합물로 전환시키는 방법으로 합성한다. 이 때 화학식(XIV)의 화합물과 화학식(VI')의 화합물의 반응조건은 일반적인 알코올($X_2=O$)이나 티오알코올($X_2=S$)과 카르복실 산 또는 티오카르복실 산과의 에스테르화 반응으로 진행하는데, 이 때 반응 조건은 염산, 황산, 도데실벤젠설포닉 산 또는 p-톨루엔설포닉 산 등의 산을 사용하여 수용액 상에서 상온 또는 가온 하에서 수행하거나, 방법 1의 화학식(III)의 화합물을 화학식(VII)의 화합물로 전환시키는 동일한 조건으로 수행한다. 또 다른 에스테르화 반응은 트리페닐포스핀과 디에틸 아조디카복실레이트를 사용하는 미즈노브 반응(Misunobu reaction)을 이용하여 수행하는데, 이 반응은 바람직하게는 반응에 악영향을 미치지 않는 용매의 존재 하에서 수행되며, 이러한 목적으로 사용될 수 있는 용매의 예로는 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔 또는 아세토니트릴 등의 용매를 사용하여 반응을 수행한다. 이 때 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 냉온 내지 상온에서 수행한다. 탈보호 반응은 일반적인 유기합성에 알려진 방법에 의하여 진행한다.

<154> 또한, 화학식(XVIII)의 화합물은 화학식(XIV)의 화합물과 화학식(XVI)의 화합물을 반응시켜 얻을 수 있으며, 이 반응은 방법 3의 화학식(XIV)의 화합물을 화학식(XV)의 화합물로 전환시키는 반응과 동일한 조건으로 수행한다

<155> 화학식(XVIII)의 화합물을 화학식(IIe)의 화합물로 전환시키는 방법은 방법 1의 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 조건과 동일한 조건으로 수행한다.

<156> 화학식(XVIII)의 화합물을 화학식 (IIf)의 화합물로 전환시키는 방법으로는 방법 1의 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIb)의 화합물로 전환시키는 방법과 동일한 조건에서 수행한다.

<157> (방법 4)

<158> 화학식(IIg) 및 (IIh)의 화합물을 제조하는 본 발명의 방법 4에 따르면, 우선 제 1단계에서는 화학식(III)의 화합물과 화학식(XX)의 화합물을 반응 시켜 화학식(XXI)의 화합물을 생성시킨다.

<159> 화학식(IIg)의 화합물이 설피닐아미드(n_g 이 1인 경우)인 경우, 화학식(III)의 화합물과 화학식(XX)의 설피닐할라이드의 반응은 염기를 사용하지 않고 반응을 수행하거나, 아미드화 반응에 일반적으로 사용될 수 있는 염기인 피리딘, 트리에틸아민, 디에틸이소프로필아민, N-메틸모르폴린 또는 디메틸페닐아민 등의 존재 하에서 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔 또는 디메틸포름아미드 등을 이용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉운 내지 가온 하에 수행할 수 있고, 바람직하게는 상온에서 수행한다.

<160> 화학식(IIg)의 화합물이 설포닐아미드(n_g 이 2인 경우)인 경우, 화학식(III)의 화합물과 화학식(XX)의 설포닐할라이드의 반응은 염기를 사용하지 않고 반응을 수행하거나 아미드화 반응에 일반적으로 사용될 수 있는 염기인 피리딘, 트리에틸아민, 디에틸이소프로필아민, N-메틸모르폴린, 소듐하이드록시드, 소듐카보네이트 또는 포타시움카보네이트 등의 존재 하에서 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔 또는 디메틸포름아미드 등을 이용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉운 내지 가온 하에 수행할 수 있으며 바람직하게는 상온에서 수행한다.

- <161> 제 2 단계에서는 제 1 단계에서 생성된 화학식(XXI)의 화합물을 화학식(IIg)의 화합물로 전환시키는데 방법 1의 화학식 (VII)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 조건과 동일하게 수행한다.
- <162> 화학식(XXI)의 화합물을 화학식(IIh)의 화합물로 전환시키는 방법으로는 방법 1의 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIb)의 화합물로 전환시키는 조건과 동일하게 수행한다.
- <163> (방법 5)
- <164> 화학식(IIi) 및 (IIj)의 화합물을 제조하는 본 발명의 방법 5에 따르면, 제 1단계에서는 화학식(III)의 화합물과 알코올기에 보호기를 갖는 화학식(XXIII)의 화합물을 반응시키고 탈 보호반응 후 화학식(XXIV)의 화합물을 만들어 화학식(IIi)의 화합물로 전환시키는 방법으로 합성한다. 이 때 화학식(III)의 화합물과 화학식(XXIII)의 화합물의 반응은 커플링 시약인 카보닐 디크로라이드, 트리포스젠, 디-t-부틸 디카보네이트 또는 1,1'-카보닐 디이미다졸 등을 사용하여 수행한다. 이 반응은 염기를 사용하지 않고 반응을 수행할 수 있으나, 일반적으로는 아미드생성반응에 사용될 수 있는 염기인 피리딘, 트리에틸아민, 디에틸이소프로필아민, N-메틸 모르폴린 또는 디메틸페닐아민 등의 존재 하에서 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르, 에탄올 또는 디메틸포름아미드 등을 이용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉온 내지 상온에서 수행한다.

<165> 제 2 단계에서는 제 1단계에서 생성된 화학식(XXIV)의 화합물을 화학식(IIi)의 화합물로 전환시키는데, 방법 1의 화학식 (VII)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 조건과 동일하게 수행한다.

<166> 화학식(XXIV)의 화합물을 화학식 (IIj)의 화합물로 전환시키는 방법은 방법 1의 화학식 (VII)의 화합물을 화학식(IIb)의 화합물로 전환시키는 조건과 동일하게 수행한다.

<167> (방법 6)

<168> 화학식(IIk) 및 (III)의 화합물을 제조하는 본 발명의 방법 6에 따르면, 제 1 단계에서는 화학식(III)의 화합물과 알코올기에 보호기를 갖는 화학식(XXVI)의 화합물을 반응시키고 탈 보호반응 후 화학식(XXVII)의 화합물을 생성시킨 다음 화학식(IIk)의 화합물로 전환시키는 방법으로 합성한다. 이 때 화학식(III)의 화합물과 화학식(XXVI)의 화합물의 반응은 염기를 사용하지 않고 반응을 수행할 수 있으나, 일반적으로는 아미드화 반응에 사용될 수 있는 염기인 피리딘, 트리에틸아민, 디에틸이소프로필아민 또는 N-메틸모르폴린 등의 존재 하에서 반응에 악 영향을 미치지 않는 용매인 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르, 벤젠, 아세토나이트릴 등을 이용하여 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉온 내지 상온에서 수행한다.

<169> 제 2 단계에서는 제 1단계에서 생성된 화학식(XXVII)의 화합물을 화학식(IIk)의 화합물로 전환시키는데, 방법 1의 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 조건과 동일하게 수행한다.

<170> 화학식(XXVII)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물로 전환시키는 방법으로는 방법 1의 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIb)의 화합물로 전환시키는 조건과 동일하게 수행한다.

<171> (방법 7)

<172> 화학식(IIIm) 및 (IIIn)의 화합물을 제조하는 본 발명의 방법 7은 화학식(XXIX)의 화합물을 사용하여 방법 3과 동일한 합성법으로 수행한다.

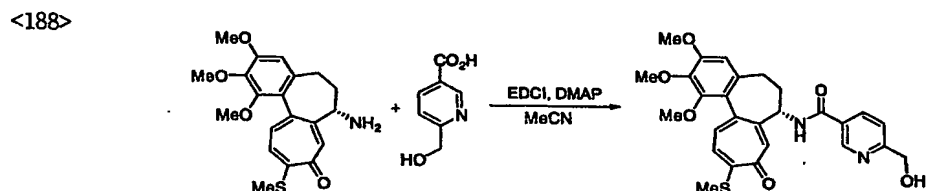
<173> (방법 8)

<174> 화학식(IIIo) 및 (IIp)의 화합물을 제조하는 본 발명의 방법 8 에 따르면, 제 1 단계에서는 화학식(XXIX)의 화합물을 화학식(IX)의 화합물과 반응시켜 화학식(XXXIV)의 화합물을 생성시킨다. 이 반응은 일반적으로 알코올($X_2=O$)이나 티오알코올($X_2=S$)과 알킬할라이드와의 에테르화반응으로 에테르 생성반응에 사용될 수 있는 염기의 존재 하에 수행한다. 이러한 목적으로 바람직하게 사용할 수 있는 염기의 예로는 소듐하이드리드(NaH), t-포타시움 부톡사이드(t-BuOK), n-부틸리튬 (n-BuLi), 수산화나트륨, 수산화칼륨, 벤질트리에틸암모늄클로라이드와 같은 상 전이촉매(phase transfer catalyst), 또는 크라운 에테르(crown ether)를 사용할 수 있다. 또한 상기 반응은 바람직하게는 반응에 악영향을 미치지 않는 용매의 존재 하에서 수행하며, 이러한 목적으로 사용될 수 있는 용매의 예로는 디크로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔, 디메틸포름아미드, 수용액, 디메틸 설프옥사이드 또는 벤젠등이 있다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉온 내지 가온 하에 수행할 수 있으며 바람직하게는 냉각 내지 상온에서 수행한다.

- <175> 제 2 단계에서는 제 1 단계에서 생성된 화합물(XXXIV)을 사용하여 니트로화 또는 니트로소화 반응을 수행하여 화학식(IIo)의 화합물을 합성한다. 이 반응은 일반적으로는 방법 1의 화학식(V)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 반응과 동일한 조건으로 반응을 수행한다.
- <176> 화학식(IIo)의 화합물을 합성하는 또 다른 방법은 화학식(XXIX)의 화합물과 알코올이 보호기를 갖는 화학식(XI')의 화합물을 반응시키고 탈보호반응 후 화학식(XXXV)의 화합물을 생성시키고, 이 화학식(XXXV)의 화합물을 화학식(IIo)의 화합물로 전환시키는 방법으로 합성할 수 있다. 화학식(XXIX)의 화합물을 화학식(XI')의 화합물과 반응시켜 화학식(XXXV)과의 방법 8의 화학식(XXIX)의 화합물을 화학식(XXXIV)의 화합물로 전환시키는 에테르 생성 반응조건과 동일한 조건에서 수행한다.
- <177> 화학식(XXXV)의 화합물을 화학식(IIo)의 화합물로 전환시키는 방법은 방법 1의 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIa)의 화합물로 전환시키는 반응과 동일하게 수행한다.
- <178> 화학식(XXXV)의 화합물을 화학식(IIp)의 화합물로 전환시키는 방법은 방법 1의 화학식(VII)의 화합물을 화학식(IIb)의 화합물로 전환시키는 반응과 동일한 조건에서 수행한다.
- <179> 상기 반응식에서 생성된 목적 화합물들은 통상적인 방법, 예를 들면 컬럼크로마토그래피, 재결정화 등의 방법을 이용하여 분리 정제할 수 있다.
- <180> 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

- <181> 본 발명에 따른 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 암세포주에 대해서는 강한 세포독성을 가지고 있으면서, 동물독성시험에서는 콜히친에 비하여 현저하게 약한 독성을 가지고 있다. 따라서, 본 발명에 따른 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 항암제, 항증식제 및 면역억제제로서 유용하다.
- <182> 본 발명에 따른 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 약학적 조성물은 정제, 캡슐제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구투여용 제제, 주사용 용액, 현탁액 또는 주사시에 주사용 증류수로 제조하여 사용할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 건조 분말 등의 형태인 주사용 제제 등과 연고, 크림 등의 외용제 등 다양한 제제로 제형화시킬 수 있다.
- <183> 본 발명을 하기 실시예에 의하여 상세히 설명한다. 그러나, 본 발명이 하기 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.
- <184> 하기 실시예에서 사용된 7-데아세틸콜히친(7-deacetylcolchicine)은 문헌 [EP0493064; Synthetic Communications 1997, 27(2), 293-296]의 방법에 의하여 합성하였다.
- <185> 7-아미노-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-6,7-디하이드로-5H-벤조[a]-헵타렌-9-온은 문헌(WO9421598; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol 5, No. 12, pp 2277-2282, 1997)의 방법에 의하여 합성하였다.
- <186> <실시예 1>

<187> 6-하이드록시메틸-*N*[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]니코틴아미드의 합성



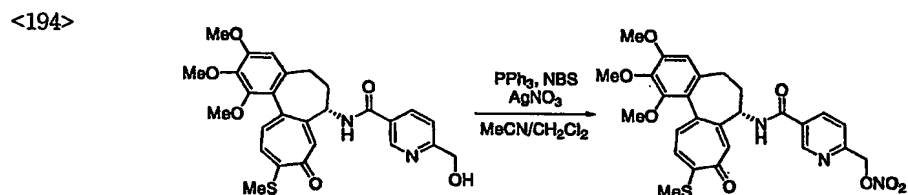
<189> 6-하이드록시메틸-니코틴 산은 참고문헌(*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 3025-3028)에 의하여 합성하였다.

<190> 7-아미노-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-6,7-디하이드로-5*H*-벤조[*a*]-헵타렌-9-온 (300mg, 0.80mmol)과 6-하이드록시메틸니코틴 산(135mg, 0.88mmol), DMAP(60mg, 0.48mmol)을 아세토나이트릴 10ml에 용해시키고, 0℃로 낮춘 다음 EDCI(308mg, 1.60mmol)를 적가하였다. 이를 상온에서 2시간 동안 교반시키고, 물을 첨가하여 반응을 종결시킨 후, 에틸아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조한 다음 용매를 감압 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올=8:1)로 정제하여 표제 화합물(244mg, 수율: 60%, 노란색 고체)을 얻었다.

<191> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.07-2.15(m, 1H), 2.31-2.44(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.56-2.59(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.66(q, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 4.90-4.93(m, 1H), 6.56(s, 1H), 7.13(t, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.40(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.52(s, 1H), 8.15(dd, $J=2.2, 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.80(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.96(s, 1H)

<192> <실시예 2>

<193> 6-니트로옥시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]니코틴아미드의 합성.



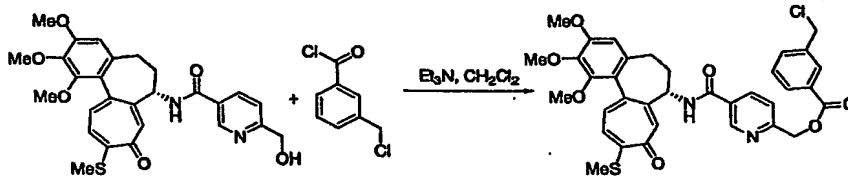
<195> 상기 실시예 1에서 제조한 화합물(100mg, 0.19mmol)과 트리페닐포스핀(57mg, 0.21mmol)을 아세토나이트릴/디클로로메탄 (1.25ml/0.5ml)에 용해시키고 -35℃로 낮춘 다음 NBS(42mg, 0.23mmol)를 적가하여 20분 동안 교반하였다. 여기에 질산은(40mg, 0.23mmol)을 천천히 적가하고, 상온으로 천천히 올린 다음 18시간 동안 교반하였다. 물로 반응을 종결하고 클로로포름으로 추출한 다음 무수 황산나트륨으로 건조하고 용매를 감압 농축하여 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=10:1)로 정제하여 표제 화합물(18mg, 수율: 35%, 노란색고체)을 얻었다.

<196> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.09–2.13(m, 1H), 2.31–2.43(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.55–2.64(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.93–4.98(m, 1H), 5.50(s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.16(t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.40(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.59(s, 1H), 8.27(dd, $J=2.2, 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.77(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 9.08(s, 1H)

<197> <실시예 3>

<198> 3-클로로메틸벤조익엑시드-{5-[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일카바모닐]피리딘-2-일}메틸에스테르의 합성

<199>



<200>

상기 실시예 1 에서 제조한 화합물(100mg, 0.19mmol)을 디클로로메탄 3ml에 용해시킨 후 3-(클로로메틸)벤조일클로라이드(0.030ml, 0.21mmol)와 트리에틸아민(0.082ml, 0.59mmol)을 각각 적가하였다. 이를 상온에서 10분 동안 반응시키고, 물을 첨가하여 반응을 종결시킨 다음 디클로로메탄로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조하여 용매를 감압 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(99mg, 수율: 79%, 노란색 고체)을 얻었다.

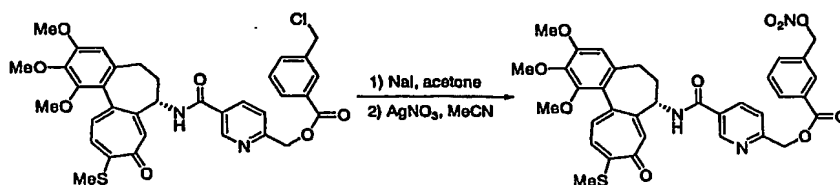
<201>

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.14–2.16(m, 1H), 2.30–2.39(m, 1H), 2.43–2.45(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.68–2.96(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.83–4.93(m, 1H), 4.88(s, 2H), 5.51(s, 2H), 6.77(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.52(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.65–7.70(m, 2H), 8.05(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.14(s, 1H), 8.28(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 9.02(s, 1H)

<202> <실시예 4>

<203> 3-니트로옥소벤조익에시드-{5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르의 합성

<204>

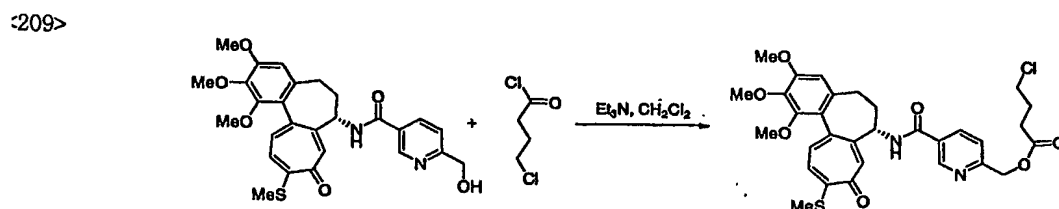


<205> 상기 실시예 3에서 제조한 화합물(90mg, 0.13mmol)과 요오드화나트륨(31mg, 0.20mmol)을 아세톤 3ml에 용해시켜 상온에서 1일 동안 반응시켰다. 물을 첨가하여 반응을 종결시킨 다음 에틸아세테이트로 추출하고 용매를 감압 농축하였다. 반응농축액과 질산은(30mg, 0.045mmol)을 아세트나이트릴 5ml에 용해시켜 상온에서 1일 동안 반응시켰다. 물을 첨가하여 반응을 종결한 다음 에틸아세테이트로 추출하고 용매를 감압 농축하였다. 잔여물을 짧은 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트)로 정제하고, PLC로 정제하여 표제 화합물(26mg, 수율: 29%, 노란색 고체)을 얻었다.

<206> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.09–2.17(m, 1H), 2.35–2.41(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.55–2.58(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.92–4.95(m, 1H), 5.45(s, 2H), 5.47(s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.13(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.35(t, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.50(t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54(s, 1H), 7.62(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.14(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.24(dd, $J=2.2, 6.2\text{Hz}$, 1H, ArH), 8.36(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 9.09(s, 1H)

<207> <실시예 5>

<208> 4-클로로부티릭엑시드-{5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일}피리딘-2-일}메틸에스테르의 합성

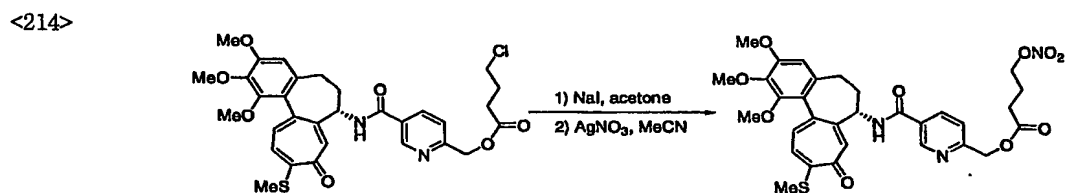


<210> 상기 실시예 3에서 3-(클로로메틸)벤조일클로라이드 대신에 4-클로로부티릭 엑시드 클로라이드(30mg, 0.21mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(102mg, 수율: 87%, 노란색 고체)을 얻었다.

<211> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.05–2.10(m, 1H), 2.09–2.14(m, 2H), 2.34–2.49(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.55–2.58(m, 1H), 2.62(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.61 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.75(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.92–4.95(m, 1H), 5.21(s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.13(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.53(s, 1H), 8.21(dd, $J=2.2, 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.33(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 9.06(s, 1H)

<212> <실시예 6>

<213> 4-니트로옥소부티릭에시드-(5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르의 합성



<215> 상기 실시예 4에서 상기 실시예 3에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 5에서 제조한 화합물(77mg, 0.12mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 4와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(22mg, 수율: 28%, 노란색 고체)을 얻었다.

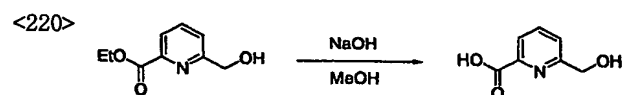
<216> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.06–2.16(m, 1H), 2.08–2.11(m, 2H), 2.31–2.49(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.57(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.75(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.52(t,

$J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.91-4.94(m, 1H), 5.21(s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.13(d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H),
7.21-7.25(m, 1H), 7.38(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.52(s, 1H), 8.22(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 9.05(s, 1H)

<217> <실시예 7>

<218> 6-하이드록시메틸피리딘-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성

<219> (단계 1) 6-하이드록시메틸 피리딘-2-카르복실릭에시드의 합성

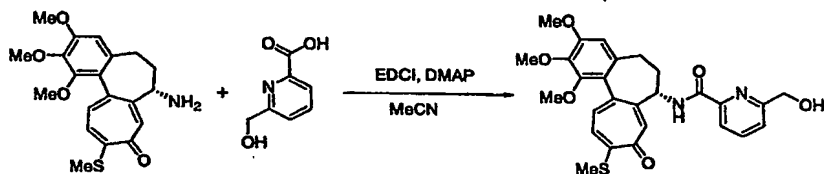


<221> 6-하이드록시메틸피리딘-2-카르복실릭에시드 에틸에스테르(200mg, 1.1mmol) (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, 104, 2251-2257)를 메탄올 1ml에 용해시키고 2*N* 수산화나트륨 수용액 1ml을 적가 하여 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 종결된 반응 혼합물을 2*N* 염산으로 산성화(pH=3)하고 용매를 감압 농축한 다음 메탄올에 녹여서 여과하였다. 여과된 용액을 감압 농축하여 표제 화합물(150mg, 수율: 89%, 흰색고체)을 얻었다.

<222> ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 5.05(s, 2H), 8.34(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.47(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)
8.73(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)

<223> (단계 2) 6-하이드록시메틸피리딘-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성

<224>



<225>

상기 실시예 1에서 6-하이드록시메틸니코틴 산 대신에 상기 단계 1에서 제조한 6-하이드록시메틸 피리딘-2-카르복실릭엑시드(23mg, 0.17mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(35mg, 수율: 53%, 노란색 고체)을 얻었다.

<226>

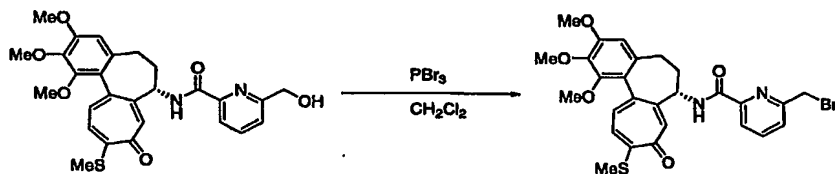
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.45(s, 3H), 2.33-2.50(m, 3H) 2.52-2.73(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.28(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 4.44(d, $J=14\text{Hz}$, 1H) 4.86-4.92(m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.13(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.48(m, 4H), 7.73(s, 1H), 9.80(d, $J=8\text{Hz}$, 1H)

<227> <실시예 8>

<228>

6-브로모메틸피리딘-2-카르복실릭엑시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸헥사헵탈-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성

<229>



<230>

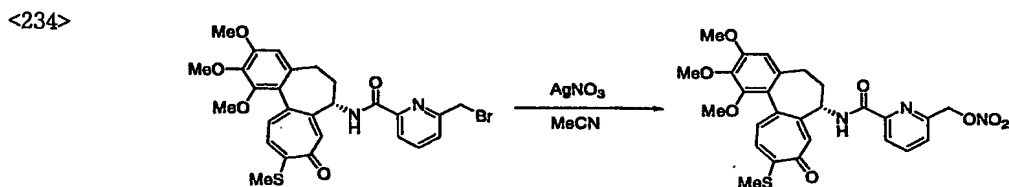
상기 실시예 7에서 제조한 화합물(50mg, 0.098mmol)을 디클로로메탄 6ml에 용해시키고 0℃에서 트리브로모포스핀(PBr_3 , 0.005ml, 0.05mmol)을 천천히 적가하여 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 증결하고 용매를 감압 농축한 다음 잔여물을 컬럼 크로마

토그래피(클로로포름:메탄올=99:1)로 정제하여 표제 화합물(40mg, 수율: 71%, 노란색 고체)을 얻었다.

<231> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.06-2.14(m, 1H), 2.33-2.41(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.46-2.54(m, 1H) 2.58-2.63(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.55(d, J =2.8Hz, 2H), 4.77-4.83(m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.04(d, J =10.4Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.31(d, J =10.4Hz, 1H), 7.58(d, J =7.6Hz, 1H), 7.78(t, J =7.6Hz, 1H), 7.90(d, J =8.0Hz, 1H), 8.53(d, J =7.6Hz, 1H)

<232> <실시예 9>

<233> 6-니트로옥시메틸피리딘-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성



<235> 상기 실시예 8에서 제조한 화합물(40mg, 0.070mmol)을 아세트니트릴 3ml에 용해시키고 질산은(23mg, 0.14mmol)을 적가하여 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 종결된 반응 혼합물을 물로 씻어주고 감압 농축한 후, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=99:1)로 정제하여 표제 화합물(17mg, 수율: 44.7%, 노란색 고체)을 얻었다.

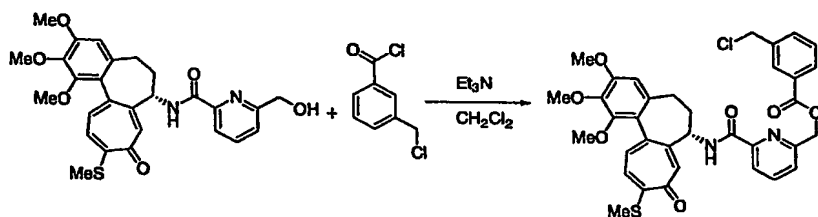
<236> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.03-2.10(m, 1H), 2.33-2.41(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.46-2.54(m, 1H) 2.58-2.65(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.77-4.83(m,

1H), 5.63(d, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 6.58(s, 1H), 7.06(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.27(s, 1H), 7.31(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.88(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.02(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<237> <실시예 10>

<238> 3-클로로메틸벤조익에시드-{6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르의 합성

<239>



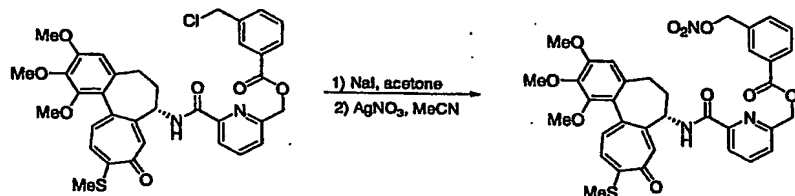
<240> 상기 실시예 3에서 상기 실시예 1에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 7에서 제조한 화합물(50mg, 0.098mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(45mg, 수율: 70%, 노란색 고체)을 얻었다.

<241> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.84-1.92(m, 1H), 2.26-2.34(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.46-2.54(m, 1H), 2.55-2.60(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.66(s, 2H), 4.71-4.81(m, 1H), 5.57(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.56(s, 1H), 7.04(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.23(s, 1H), 7.30(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.51(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.65(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.86(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.99(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.14(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.18(s, 1H), 8.41(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<242> <실시예 11>

<243> 3-니트로옥시메톡시벤조익에시드-(6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르의 합성

<244>



<245> 상기 실시예 4에서 상기 실시예 3에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 10에서 제조한 화합물(46mg, 0.069mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 4와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(30mg, 수율: 75%, 노란색 고체)을 얻었다.

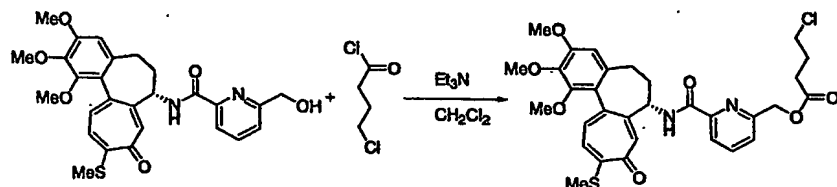
<246>

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.84-1.92(m, 1H), 2.33-2.60(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.46-2.54(m, 1H) 2.55-2.60(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.74-4.81(m, 1H), 5.51(s, 2H) 5.57(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.56(s, 1H), 7.04(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.60(m, 2H), 7.65(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.87(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.99(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.21(s, 2H), 8.22(s, 1H), 8.41(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<247> <실시예 12>

<248> 4-클로로부티릭에시드-(6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르의 합성

<249>



<250>

상기 실시예 3에서 상기 실시예 1에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 7에서 제조한 화합물(50mg, 0.098mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(50mg, 수율: 83%, 노란색 고체)을 얻었다.

<251>

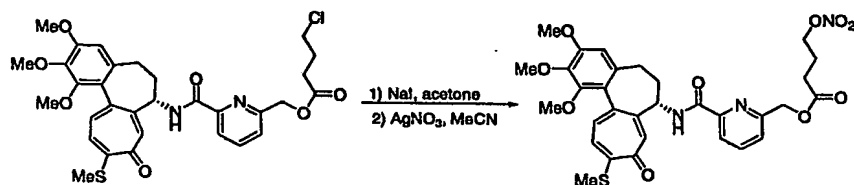
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.03-2.13(m, 1H), 2.14-2.21(m, 2H), 2.33-2.40(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.46-2.54(m, 1H) 2.59-2.65(m, 1H), 2.68(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.65(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.73(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.77-4.83(m, 1H), 5.30(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.58(s, 1H), 7.05(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.30(s, 1H), 7.32(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.84(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.97(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.46(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<252> <실시예 13>

<253>

4-니트로옥시부티릭에시드-{6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸헵타닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일}피리딘-2-일}메틸에스테르의 합성

<254>

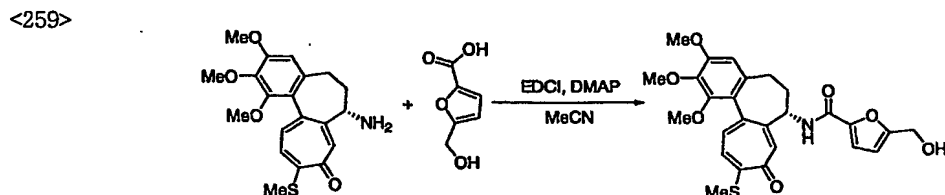


<255> 상기 실시예 4에서 상기 실시예 3에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 12에서 제조한 화합물(35mg, 0.057mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(35mg, 수율: 86%, 노란색 고체)을 얻었다.

<256> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.02-2.09(m, 1H), 2.11-2.18(m, 2H), 2.21-2.40(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.47-2.56(m, 1H), 2.63(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.73(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.57(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.77-4.83(m, 1H), 5.30(d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.58(s, 1H), 7.05(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.25(s, 1H), 7.32(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.45(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)

<257> <실시예 14>

<258> 5-히드록시메틸푸란-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성



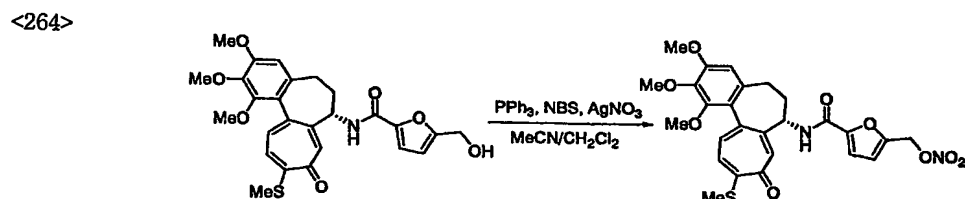
<260> 상기 실시예 1에서 6-히드록시메틸니코틴 산 대신에 5-히드록시메틸푸란-2-카르복실릭 엑시드(50mg, 0.35mmol)(*Helv. Chim. Acta*, 1926, 9, 1068)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(132.7mg, 수율: 86%, 노란색 고체)을 얻었다.

<261> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.40-2.53(m, 3H), 2.48(s, 3H), 2.62-2.66(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.85-3.90(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.17-4.23(m, 1H), 4.81-4.84(m,

1H), 6.15(s, 1H), 6.57(s, 2H), 7.21(d, J=10.6Hz, 1H), 7.45(d, J=10.6Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 9.81(s, 1H)

<262> <실시예 15>

<263> 5-니트로옥시메틸푸란-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성



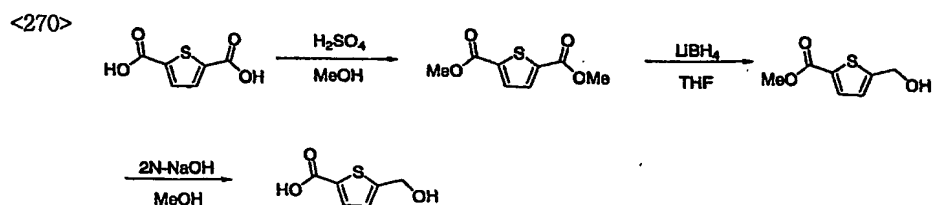
<265> 상기 실시예 2에서 상기 실시예 1에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 14에서 제조한 화합물(100mg, 0.20mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(39.4mg, 수율: 36%, 노란색 고체)을 얻었다.

<266> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.37-2.51(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.61-2.92(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.82-4.85(m, 1H), 4.85(d, J=13.2Hz, 1H), 4.90(d, J=13.2Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.64(s, 1H), 7.16(d, J=10.6Hz, 1H), 7.42(d, J=10.2Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 8.99(s, 1H)

<267> <실시예 16>

<268> 5-하이드록시메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성

<269> (단계 1): 5-하이드록시메틸-티오펜-2-카르복실릭에시드

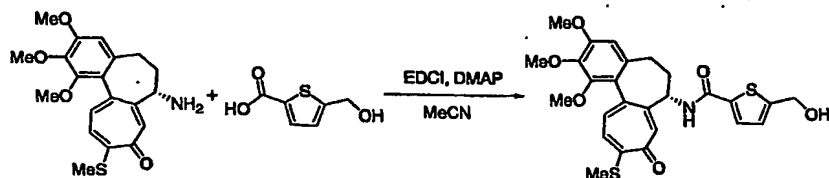


<271> 티오펜-2,5-디카르복실릭에시드(4g, 23.3mmol)를 메탄올(300ml)에 용해시키고 촉매량의 황산을 적가 하여 가열 환류 하여 티오펜-2,5- 디카르복실릭에시드 디메틸에스테르(3.8g, 반응수율: 81.7%, 흰색고체)를 얻은 후 질소하 실온에서 무수 테트라하이드로푸란 50ml에 티오펜-2,5-디카르복실릭에시드 디메틸에스테르(3.7g, 18.84mmol)를 녹인 후 0℃에서 2.0M 리티움보로하이드라이드 테트라하이드로푸란 용액 (5.5ml, 11mmol)을 적가하여 3시간 동안 가열 환류 하여 5-하이드록시- 메틸티오펜-2-카르복실릭에시드 메틸에스테르(2.1g, 반응수율: 64.7%, 흰색고체)를 얻었다. 5-하이드록시메틸티오펜-2-카르복실릭에시드 메틸 에스테르(2.1g, 12.2mmol)를 메탄올(20ml)에 용해시키고 2N 수산화 나트륨 수용액(15ml)을 적가 하여 상온에서 1시간 동안 교반하여 표제화합물(1.75g, 수율: 89%, 흰색고체)을 얻었다.

<272> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.90(Br, 1H), 4.79(d, $J=0.8\text{Hz}$, 2H), 6.97(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=4\text{Hz}$, 1H)

<273> (단계 2):5-하이드록시메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성

<274>



<275>

상기 실시예 1에서 6-히드록시메틸니코틴 산 대신에 상기 실시예 14에서 제조한 화합물 (82mg, 0.52mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(150mg, 수율: 73%, 노란색 고체)을 얻었다.

<276>

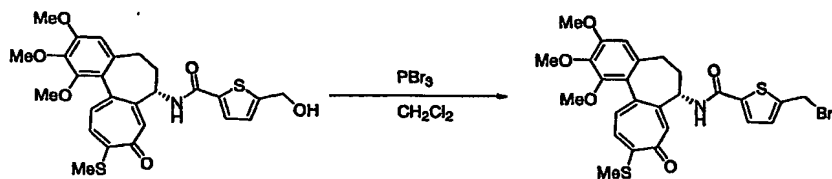
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.36–2.50(m, 3H), 2.45(s, 3H), 2.58–2.62(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.2(s, 1H), 4.43(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 4.61(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 4.92–4.96(m, 1H), 6.57(s, 1H), 6.59(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.40(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.83(s, 1H), 9.05(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<277> <실시예 17>

<278>

5-브로모메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성

<279>



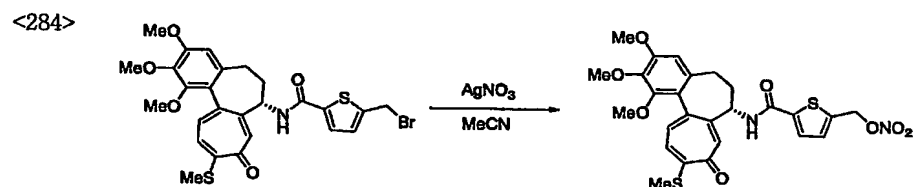
<280>

상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 16에서 제조한 화합물(60mg, 0.117mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(50mg, 수율: 74.2%, 노란색 고체)을 얻었다.

<281> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.04-2.11(m, 1H), 2.32-2.45(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.53-2.56(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.58(s, 2H), 4.84-4.89(m, 1H), 6.55(s, 1H), 6.89(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.11(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.36(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.59(s, 1H), 8.30(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<282> <실시예 18>

<283> 5-니트로옥시메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성

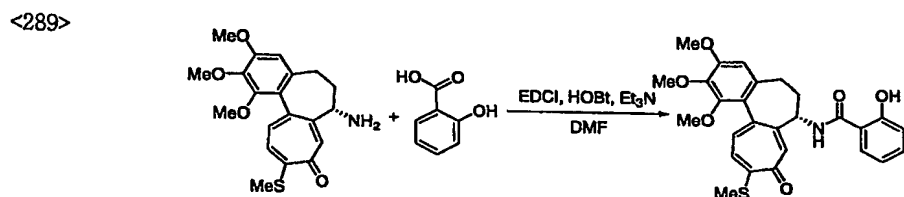


<285> 상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 17에서 제조한 화합물(50mg, 0.087mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(35mg, 수율: 72.9%, 노란색 고체)을 얻었다.

<286> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.07-2.11(m, 1H), 2.32-2.45(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.53-2.56(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.84-4.91(m, 1H), 5.46(s, 2H), 6.56(s, 1H), 6.95(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.37(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.61(s, 1H), 8.50(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)

<287> <실시예 19>

<288> 2-하이드록시-N[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로 벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



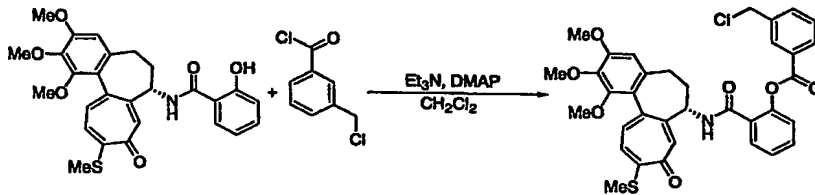
<290> 2-하이드록시벤조익에시드(203mg, 1.47mmol)과 EDCI(385mg, 2.01mmol), HOBt (271mg, 2.01mmol)을 디메틸포름아미드 (10ml)에 용해시키고 트리에틸아민 (0.37mL, 2.67mmol)을 적가하여 하루동안 상온에서 교반하였다. 여기에 화합물 7-아미노-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설포닐-6,7-디하이드로-5H-벤조[a]-헵타렌-9-온(500mg, 1.34mmol)을 적가하여 상온에서 하루 동안 교반하고 물로 반응을 종결하고 디에칠 에테르로 추출한 다음 무수 황산나트륨으로 건조한 후 용매를 감압 농축하였다. 잔여물을 관 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트=1:5)한 후 메탄올에서 재결정하여 표제화합물(516mg, 수율: 78%, 노란색 고체)을 얻었다.

<291> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.14-2.17(m, 1H), 2.31-2.37(m, 1H), 2.40-2.44(s, 1H), 2.45(s, 3H), 2.56-2.60(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.85-4.92(m, 1H), 6.56(s, 1H), 6.64(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.77(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.57(s, 1H), 7.71(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)

<292> <실시예 20>

<293> 3-클로로메틸벤조익에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르의 합성

<294>



<295>

2-하이드록시-N[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로 벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드(150mg, 0.30mmol)를 디클로로메탄(5ml)에 용해시킨 후 3-(클로로메틸)벤조일클로라이드(0.047ml, 0.33mmol)과 트리에틸아민(0.13ml, 0.91mmol)과 DMAP (0.18mmol, 22.5mg)을 각각 적가하여 상온에서 10분 동안 반응하였다. 반응 혼합물을 물로 종결한 다음 디클로로메탄로 추출하고 유기용매층을 무수 황산나트륨으로 건조하여 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물을 관 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트=5:2)하여 표제화합물 (142mg, 수율: 73%, 노란색 고체)을 얻었다.

<296>

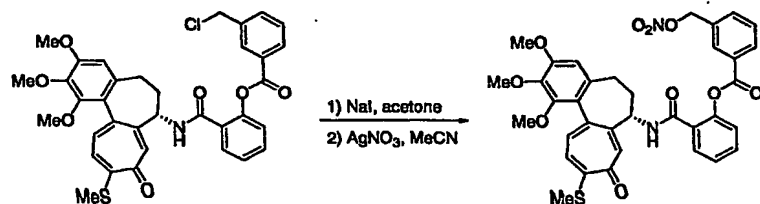
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.53-1.56(m, 1H), 1.81-1.87(m, 1H), 2.28-2.39(m, 1H), 2.43(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.63-4.66(m, 1H), 4.68(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.96(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.03(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.17(s, 1H), 7.23(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.34(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.73(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.18(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.22(s, 1H)

<297> <실시예 21>

<298>

3-니트로옥소메틸벤조익에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로 벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르의 합성

<299>



<300>

상기 실시예 4에서 상기 실시예 3에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 20에서 제조한 화합물(115mg, 0.16mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 4와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(65mg, 수율: 60%, 노란색 고체)을 얻었다.

<301>

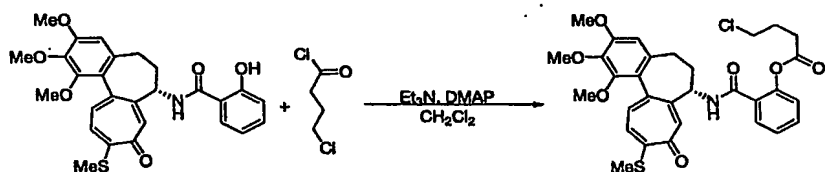
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.48–1.55(m, 1H), 1.83–1.89(m, 1H), 2.22–2.39(m, 2H), 2.42(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.63–4.70(m, 1H), 5.54(s, 2H), 6.47(s, 1H), 6.89(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.03(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.17(s, 1H), 7.23(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 7.35(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.54(t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.58(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.26(m, 2H)

<302> <실시예 22>

<303>

4-클로로부티릭에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르의 합성

<304>



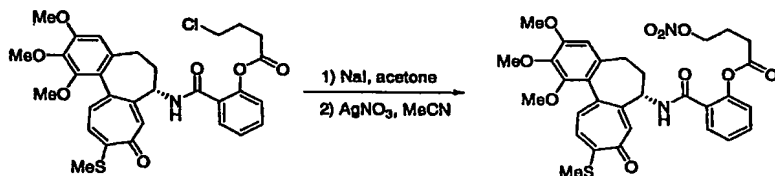
<305> 상기 실시예 20에서 3-(클로로메틸)벤조일클로라이드 대신에 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드(47mg, 0.33mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 20과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(124mg, 수율: 69%, 노란색 고체)을 얻었다.

<306> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.88-1.92(m, 1H), 2.13-2.19(m, 2H), 2.29-2.36(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.47-2.52(m, 1H), 2.56-2.61(m, 1H), 2.83(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.63(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.70(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.75-4.79(m, 1H), 6.56(s, 1H), 6.78(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.07(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.21(s, 1H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.48(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H)

<307> <실시예 23>

<308> 4-니트로부티릭에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르의 합성

<309>



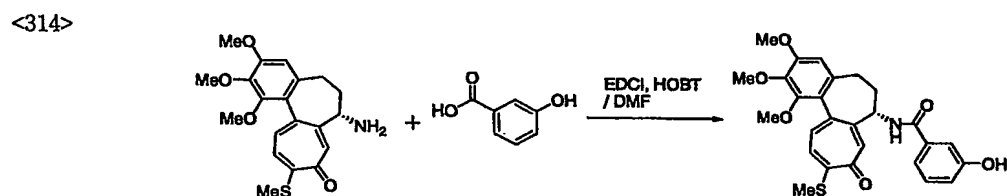
<310> 상기 실시예 4에서 상기 실시예 3에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 22에서 제조한 화합물(100mg, 0.16mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 4와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(41mg, 수율: 41%, 노란색 고체)을 얻었다.

<311> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.60-1.90(m, 1H), 2.10-2.14(m, 2H), 2.26-2.39(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.46-2.51(m, 1H), 2.56-2.61(m, 1H), 2.80(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.70(s, 3H),

3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.55(t, J=6.2Hz, 2H), 4.74-4.81(m, 1H), 6.57(s, 1H), 6.82(d, J=6.9Hz, 1H), 7.08(d, J=10.6Hz, 1H), 7.13(d, J=9.1Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.28-7.36(m, 1H), 7.47(t, J=9.9Hz, 1H), 7.68(d, J=9.5Hz, 1H)

<312> <실시예 24>

<313> 3-하이드록시-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로 벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



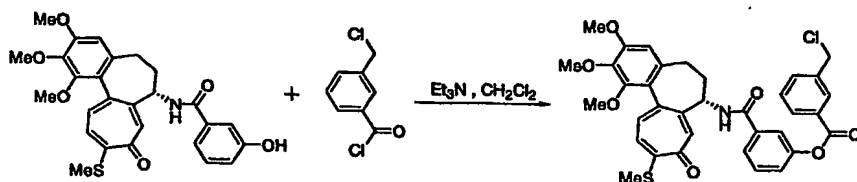
<315> 상기 실시예 19에서 2-하이드록시벤조익에시드 대신에 3-하이드록시벤조익에시드(497mg, 1.33mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물 (558mg, 수율: 85%, 노란색 고체)을 얻었다.

<316> ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.07-2.15(m, 1H), 2.18-2.35(m, 6H), 3.55(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.53-4.56(m, 1H), 6.81(s, 1H), 6.92(d, J=6.8Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.15-7.31(m, 5H), 8.98(d, J=7.6Hz, 1H, -NH), 9.70(s, 1H, -OH)

<317> <실시예 25>

<318> 3-클로로메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르의 합성

<319>



<320>

상기 실시예 3에서 상기 실시예 1에서 제조한 화합물대신에 상기 실시예 24에서 제조한 화합물(215mg, 0.43mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(183mg, 수율: 70%, 노란색 고체)을 얻었다.

<321>

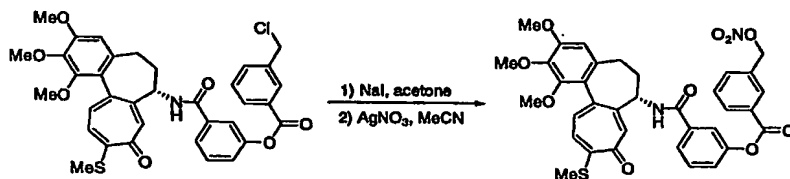
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.01-2.10(m, 1H), 2.25-2.64(m, 6H), 3.75(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.65(s, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 6.56(s, 1H), 7.03(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.40(m, 3H), 7.48-7.53(m, 2H), 7.67(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.80(m, 3H), 8.10(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, -NH), 8.16(s, 1H)

<322> <실시예 26>

<323>

3-니트록시메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르의 합성

<324>



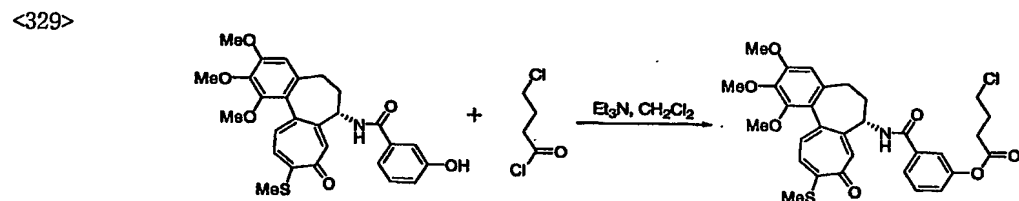
<325>

상기 실시예 4에서 상기 실시예 3에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 25에서 제조한 화합물(50mg, 0.077mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 4와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(44mg, 수율: 84%, 노란색 고체)을 얻었다.

<326> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.05–2.15(m, 1H), 2.23–2.59(m, 6H), 3.75(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.90–5.00(m, 1H), 5.49(s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.03(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.27(s, 2H), 7.34(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.53–7.65(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.77(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.13(m, 3H)

<327> <실시예 27>

<328> 4-클로로부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르의 합성

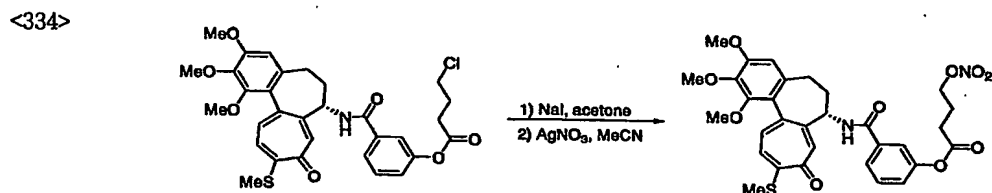


<330> 상기 실시예 3에서 상기 실시예 1에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 25에서 제조한 화합물(196mg, 0.4mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(183mg, 수율: 77%, 노란색 고체)을 얻었다.

<331> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.95–2.04(m, 1H), 2.15–2.21(m, 2H), 2.30–2.81(m, 6H), 2.75(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.65(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.73(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.82–4.90(m, 1H), 6.56(s, 1H), 7.07(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=8.4\text{Hz}$, 7.6Hz, 2H), 7.32–7.38(m, 3H), 7.53(s, 1H), 7.66(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, -NH)

<332> <실시예 28>

<333> 4-니트록시부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르의 합성

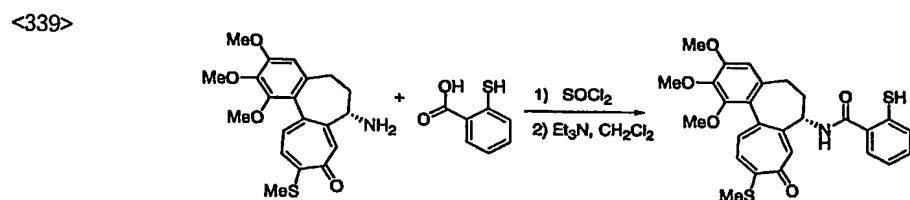


<335> 상기 실시예 4에서 상기 실시예 3에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 27에서 제조한 화합물(50mg, 0.084mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 4와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(40mg, 수율: 77%, 노란색 고체)을 얻었다.

<336> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.04-2.18(m, 3H), 2.25-2.60(m, 6H), 2.65(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.74(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.56(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.87-4.94(m, 1H), 6.56(s, 1H), 7.08-7.12(m, 2H), 7.26-7.35(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.71(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, -NH)

<337> <실시예 29>

<338> 2-메르캅토-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



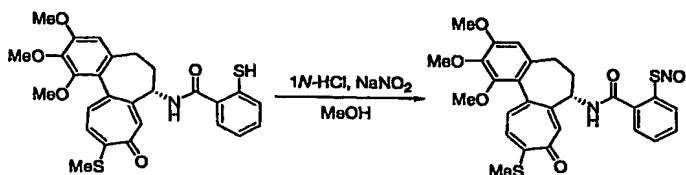
<340> 티오살리실릭에시드(115mg, 0.75mmol)에 과량의 티오닐클로라이드를 넣고 하루 동안 가열 교반 하였다. 이를 감압 농축하여 티오닐클로라이드를 제거하고 클로라이드화합물을 합성하였다. 7-아미노-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설폰-6,7-다이하이드로-5H-벤조[a]-헵타렌-9-온(243mg, 0.62mmol)을 정제된 클로로메탄에 용해시키고 트리에틸아민(0.26mL, 1.86mmol) 적가하고 0℃로 낮춘 후 티오살리실릭 클로라이드를 클로로메탄에 용해시켜 적가 하였다. 이를 30분 동안 교반하고 물로 반응을 종결한 후 클로로포름으로 추출하여 탄산수소나트륨 수용액으로 씻어주었다. 용매를 무수황산나트륨으로 건조하고 감압 농축하여 잔여물을 판 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=12:1)하여 표제화합물(210mg, 수율: 66%, 흰색고체)을 얻었다.

<341> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 2.06-2.17(m, 1H), 2.33-2.49(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.54-2.59(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.86-4.93(m, 1H), 6.56(s, 1H), 7.06(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.14(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.51(s, 1H), 7.58(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.63(t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H)

<342> <실시예 30>

<343> 2-니트로소티오-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<344>



<345> 2-머캅토-*N*-[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조
[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드(40mg, 0.078mmol)를 메탄올에 용해시키고 1*N* 염산 수용액(3ml)을
적가한 후 아질산나트륨(NaNO_2 , 6.5mg, 0.094mmol)을 물(1.5ml)에 용해시켜 적가하였다. 이를
상온에서 1시간 동안 교반하여 탄산수소나트륨으로 반응을 종결하고 클로로포름으로 추출하여
용매를 무수황산나트륨으로 건조하고 감압 농축하여 잔여물을 관 크로마토그래피(클로로포름:
메탄올=12:1)하여 표제화합물(34.1mg, 수율: 81%, 노란색고체)을 얻었다.

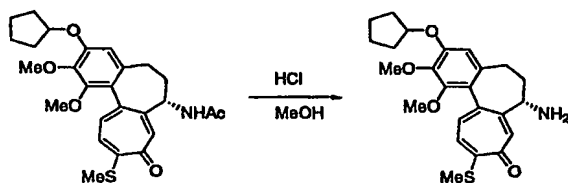
<346> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.07-2.14(m, 1H), 2.31-2.37(m, 1H), 2.42(s, 3H),
2.45-2.48(m, 1H), 2.54-2.59(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.88-4.94(m,
1H), 6.56(s, 1H), 7.06(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.10(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.21(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H),
7.31(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.54(s, 1H), 7.64(t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.72(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H)

<347> <실시예 31>

<348> *N*-[(7*S*)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로
벤조[a]헵타렌-7-일]-3-하이드록시메틸벤즈아미드의 합성

<349> (단계 1): (7*S*)-7-아미노-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10- 메틸설파닐-6,7-디하이드
로-5H-벤조[a]헵타렌-9-온의 합성

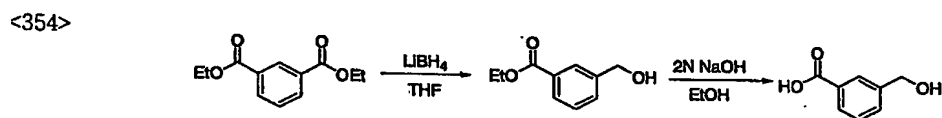
<350>



<351> N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로 벤조[a]헵타렌-7-일]아세트아미드(2.6g, 5.53mmol)을 메탄올(100ml)에 용해시키고 3N 염산용액(20ml)을 적가한 후 5일 동안 환류하였다. 용매를 감압 농축하여 제거하고 포화 탄산 수소나트륨 수용액으로 염기성으로 만든 후 클로로포름으로 추출하고 유기용매층을 무수 황산 나트륨으로 건조하고 여과 한 다음 용매를 감압 농축하여 얻어진 잔여물을 판 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올=95:5)하여 표제화합물(2.2g, 수율: 93%, 노란색 고체)을 얻었다.

<352> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.54-1.67(m, 2H), 1.82-1.97(m, 6H), 2.25-2.49(m, 4H), 2.45(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.70-3.75(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.80-4.86(m, 1H), 6.53(s, 1H), 7.04(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.58(s, 1H)

<353> (단계 2):3-하이드록시메틸벤조익에시드의 합성

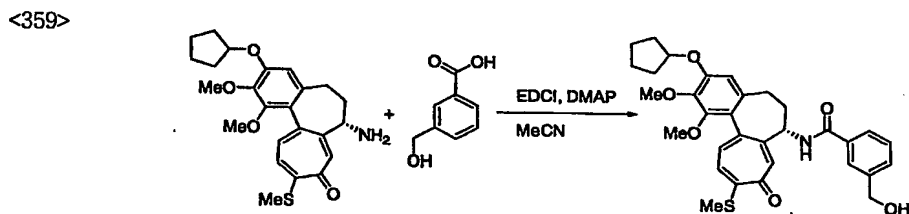


<355> 이소프탈릭에시드 디에틸에스테르(9.100g, 40.95mmol)를 테트라하이드로푸란(20ml)에 용해시키고 리튬보로하이드라이드(11.26ml, 22.52mmol, 2M 테트라하이드로푸란용액)를 천천히 적가하여 3시간 동안 환류하였다. 반응혼합물을 물로 종결하고 0℃에서 1N 염산 수용액으로 중화하여 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기용매층을 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과하고 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물을 판 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트=2:1)로 정제하여 3-하이드록시메틸벤조익에시드 에틸에스테르(5.76g, 반응수율: 77.1%, 무색액체)를 얻었다.

<356> 위에서 생성된 에스테르 화합물 (1.317g, 7.311mmol)을 에탄올(6ml)에 용해시키고 2*N* 수산화나트륨(11.0ml, 21.93mmol) 수용액을 천천히 적가 하여 1시간동안 상온에서 교반하였다. 반응혼합물을 1% 염산 수용액으로 중화하고 에틸아세테이트로 추출한 다음 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주었다. 유기용매층을 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과하고 용매를 감압, 농축하였다. 얻어진 잔여물을 판 크로마토그래피(에틸아세테이트:메틸알콜=5:1)로 정제하여 표제화합물(1.03g, 수율: 92.8%, 흰색고체)을 얻었다.

<357> ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 4.66(s, 2H), 7.44(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.92(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.04(s, 1H)

<358> (단계 3):N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-하이드록시메틸벤즈아미드의 합성



<360> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 합성하여 표제화합물(110mg, 수율: 83%, 노란색 고체)을 얻었다.

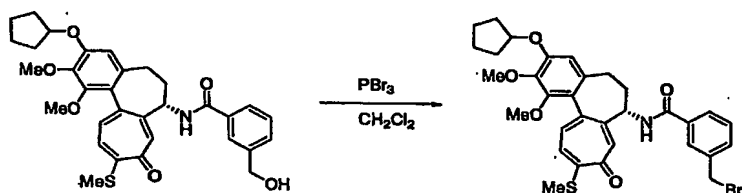
<361> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.62-1.73(m, 2H), 1.85-2.00(m, 6H), 2.41-2.65(m, 4H), 2.47(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.89(d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.94(s, 3H), 4.25(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.80-4.86(m, 1H), 4.92-4.99(m, 1H), 6.55(s, 1H), 6.96(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=10.8\text{Hz}$,

1H), 7.31(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.44(s, 1H), 7.46(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.85(s, 1H), 9.34(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H)

<362> <실시예 32>

<363> 3-브로모메틸-N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<364>



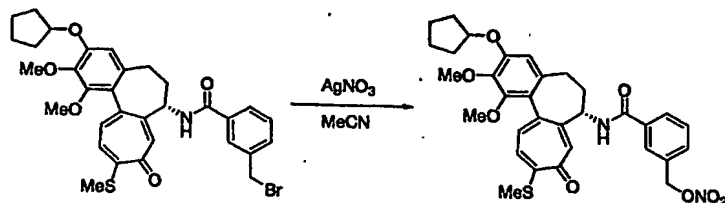
<365> 상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 31에서 제조한 화합물(50mg, 0.089mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(44mg, 수율: 80%, 노란색 고체)을 얻었다.

<366> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.61-1.73(m, 2H), 1.85-2.00(m, 6H), 2.21-2.65(m, 4H), 2.44(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.28(dd, $J=10, 19.6\text{Hz}$, 2H), 4.82-4.88(m, 1H), 4.92-5.00(m, 1H), 6.55(s, 1H), 7.11-7.14(m, 2H), 7.31(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.39(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.64(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.67(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.51(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<367> <실시예 33>

<368> N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드의 합성

<369>



<370>

상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 32에서 제조한 화합물(40mg, 0.064mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(32mg, 수율: 84%, 노란색 고체)을 얻었다.

<371>

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.61-1.73(m, 2H), 1.85-2.00(m, 6H), 2.21-2.65(m, 4H), 2.44(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.82-4.88(m, 1H), 4.92-5.00(m, 1H), 5.16(dd, *J* = 12, 31.2Hz, 2H), 6.55(s, 1H), 7.13-7.17(m, 2H), 7.28(d, *J* = 6.4Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 10.8Hz, 1H), 7.68-7.70(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.78(d, *J* = 7.2Hz, 1H)

<372> <실시예 34>

<373>

3-하이드록시메틸-N-[(7S)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성

<374>

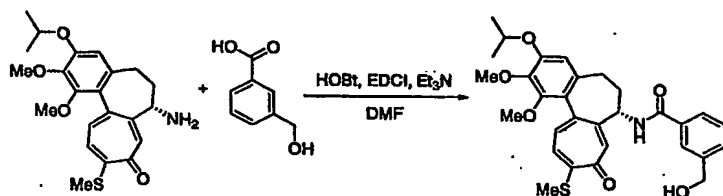
(단계 1): (7S)-7-아미노-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸 설파닐-6,7-디하이드로-5H-벤조[a]헵타렌-9-온의 합성

<375>

(7S)-7-아미노-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸 설파닐-6,7-디하이드로-5H-벤조[a]헵타렌-9-온은 N-[(7S)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로-벤조[a]헵타렌-7-일]아세트아미드를 이용하여 실험예 31의 출발물질과 동일한 방법으로 합성하였다.

<376> (단계 2): 3-하이드록시메틸-N-[(7S)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성

<377>



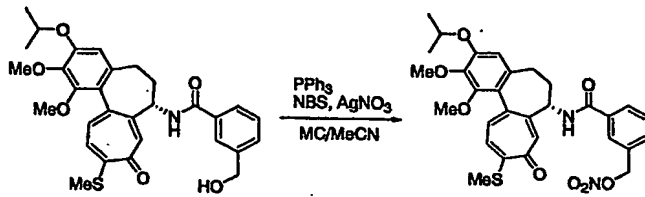
<378> 상기 실시예 19에서 7-아미노-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설포닐-6,7-디하이드로-5H-벤조[a]-헵타렌-9-온과 2-하이드록시메틸 벤조익 엑시드 대신에 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (100mg, 0.24mmol)과 3-하이드록시메틸 벤조익 엑시드(45mg, 0.29mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(123mg, 수율: 96%, 노란색 고체)을 얻었다.

<379> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.41(t, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 2.38-2.52(m, 3H), 2.47(s, 3H), 2.58-2.61(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.26-4.31(m, 1H), 4.57-4.63(m, 1H), 4.93-4.96(m, 1H), 6.57(s, 1H), 6.99(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 7.29(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.46(d, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 7.82(s, 1H), 9.14(s, 1H)

<380> <실시예 35>

<381> N-[(7S)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드의 합성

<382>



<383>

상기 실시예 2에서 상기 실시예 1에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 34에서 제조한 화합물(100mg, 0.18mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(75.3mg, 수율: 72%, 노란색 고체)을 얻었다.

<384>

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.42(t, J=6.6Hz, 6H), 2.22-2.27(m, 1H), 2.34-2.49(s, 2H), 2.54-2.57(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.59-4.63(m, 1H), 4.93-4.97(m, 1H), 5.23(q, J=13.0Hz, 2H), 6.56(s, 1H), 7.15(d, J=10.6Hz, 1H), 7.18-7.25(m, 1H), 7.33(d, J=8.0Hz, 2H), 7.46(d, J=10.2Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 8.40(s, 1H)

<385> <실시예 36>

<386> N-[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라-하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-하이드록시메틸벤즈아미드의 합성

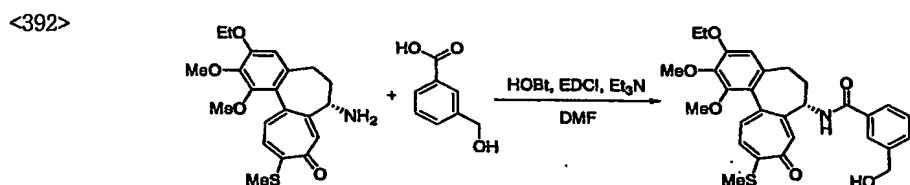
<387> (단계 1): (7S)-7-아미노-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-

<388> 6,7-디하이드로-5H-벤조[a]헵타렌-9-온의 합성

<389> (7S)-7-아미노-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-6,7-디하이드로-5H-

<390> 벤조[a]헵타렌-9-온은 N-[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸-설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아세트아미드를 이용하여 실험예 31의 출발물질과 동일한 방법으로 합성하였다.

<391> (단계 2):N-[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라-하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-하이드록시메틸벤즈아미드의 합성



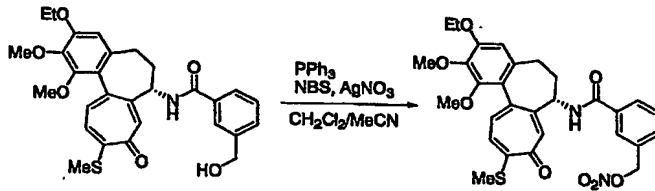
<393> 상기 실시예 19에서 7-아미노-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설포닐-6,7-디하이드로-5H-벤조[a]-헵타렌-9-온과 2-하이드록시메틸 벤조익 엑시드 대신에 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (100mg, 0.25mmol)과 3-하이드록시메틸 벤조익 엑시드(47mg, 0.30mmol)을사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(93.9mg, 수율: 72%, 노란색 고체)을 얻었다.

<394> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.49(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.54-2.54(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.59-2.62(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.88-3.94(m, 1H), 3.98(s, 3H), 4.14(q, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.24-4.29(m, 1H), 4.91-4.95(m, 1H), 6.57(s, 1H), 6.98(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.31(m, 2H), 7.44-7.46(m, 1H), 7.83(s, 1H), 9.19(s, 1H)

<395> <실시예 37>

<396> N-[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라-하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드의 합성

<397>



<398>

상기 실시예 2에서 상기 실시예 1에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 36에서 제조한 화합물(85mg, 0.16mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(49.7mg, 수율: 55%, 노란색 고체)을 얻었다.

<399>

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.49(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 2.17–2.24(m, 1H), 2.34–2.47(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.49–2.58(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.12–4.15(m, 2H), 4.89–4.96(m, 1H), 5.24(q, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 6.56(s, 1H), 7.15(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.21–7.25(m, 1H), 7.31–7.35(m, 1H), 7.41(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.60(s, 1H), 7.71(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.78(s, 1H), 8.23(s, 1H)

<400> <실시예 38>

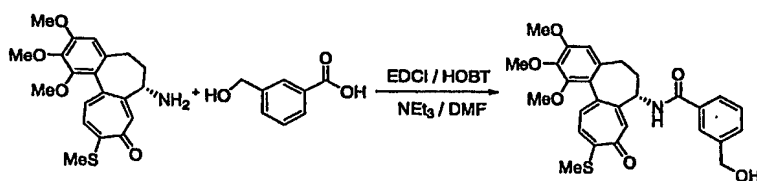
<401>

3-클로로메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르의 합성

<402>

(단계 1): 3-하이드록시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

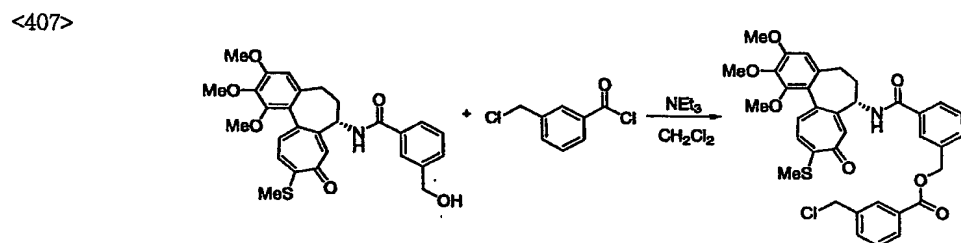
<403>



<404> 상기 실시예 19에서 2-하이드록시벤조익에시드 대신에 3-하이드록시메틸벤조익에시드 (0.221g, 1.455mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법으로 합성하여 표제 화합물(0.522g, 수율: 77.7%, 노란색 고체)을 얻었다.

<405> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.42-2.65(m, 4H), 2.48(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.87(s, 1H), 3.92(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.24(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 4.28(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 4.91-4.97(m, 1H), 6.58(s, 1H), 6.97(dd, $J=7.7$, 7.7Hz, 1H), 7.22(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.30(m, 2H), 7.44-7.46(m, 2H), 7.85(s, 1H), 9.29(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<406> (단계2):3-클로로메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르의 합성



<408> 상기 실시예 3에서 상기 실시예 1에서 제조한 화합물 대신에 상기 단계 1에서 제조한 화합물(141.6mg, 0.279mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(124.6mg, 수율: 67.7%, 노란색 고체)을 얻었다.

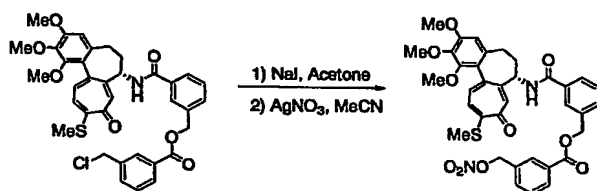
<409> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.12-2.18(m, 1H), 2.34-2.46(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.54-2.57(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.59(s, 2H), 4.91-4.97(m, 1H), 5.22(s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.09(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.44(m, 3H),

7.57(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.62(s, 1H), 7.79(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.92(s, 1H), 7.97(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.03(s, 1H), 7.79(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H)

<410> <실시예 39>

<411> 3-니트로옥시메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸-설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르의 합성

<412>

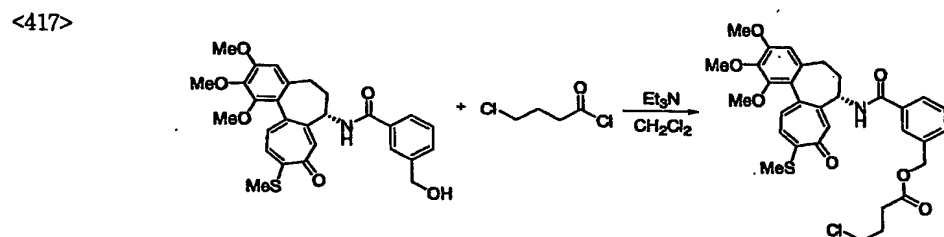


<413> 상기 실시예 4에서 상기 실시예 3에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 38의 단계 2에서 제조한 화합물(110mg, 0.167mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 4와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(81.3mg, 수율: 71.0%, 노란색 고체)을 얻었다.

<414> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.05-2.18(m, 1H), 2.31-2.47(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.55-2.59(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.90-4.96(m, 1H), 5.24(s, 2H), 5.44(s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.09(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.27(dd, $J=7.6$, 7.6Hz, 1H), 7.36(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.45(dd, $J=8.0$, 7.6Hz, 1H), 7.58(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59(s, 1H), 7.79(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.91(s, 1H), 8.05(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.06(s, 1H), 8.18(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<415> <실시예 40>

<416> 4-클로로부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르의 합성

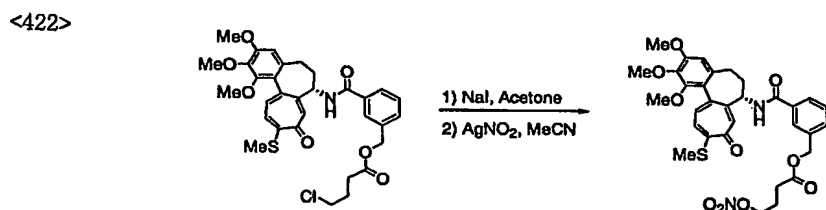


<418> 상기 실시예 3에서 상기 실시예 1에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 38의 단계 1에서 제조한 화합물(0.299mg, 152mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(164.0mg, 수율: 89.5%, 노란색 고체)을 얻었다.

<419> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.03-2.34(m, 3H), 2.31-2.58(m, 5H), 2.44(s, 3H), 3.57(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.75(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.92-4.96(m, 1H), 4.99(s, 1H), 5.00(s, 1H), 6.59(s, 1H), 7.12(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.22(dd, $J=8.0, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.37(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.59(s, 1H), 7.77(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.82(s, 1H), 8.26(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)

<420> <실시예 41>

<421> 4-니트로옥시부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르의 합성



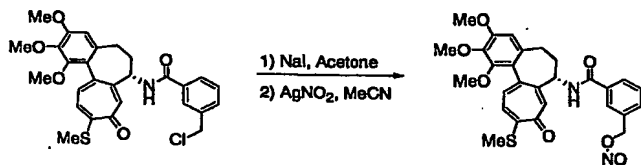
<423> 상기 실시예 4에서 상기 실시예 3에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 40에서 제조한 화합물(123mg, 0.201mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 4와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(101.3mg, 수율: 78.7%, 노란색 고체)을 얻었다.

<424> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.00-2.14(m, 3H), 2.31-2.51(m, 4H), 2.44(s, 3H), 2.56-2.60(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.49(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.89-4.95(m, 1H), 4.99(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.04(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 6.56(s, 1H), 7.11(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.26(dd, $J=7.6$, 7.6Hz, 1H), 7.35-7.37(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.76(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.81(s, 1H), 8.00(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)

<425> <실시예 42>

<426> 3-니트로소옥시메틸-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<427>



<428>

3-클로로메틸-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드(119.8mg, 0.228mmol)와 요오드화나트륨(136.5mg, 0.911mmol)을 아세톤(15ml)에 용해시키고 1일 동안 55°C에서 교반하였다. 종결된 반응 혼합물을 클로로포름으로 추출하고 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어준 다음 무수 황산나트륨으로 건조, 여과 후 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물과 아질산은 (125.5mg, 0.812mmol)을 아세토니트릴

(5ml)에 용해시키고 1일 동안 상온에서 교반하였다. 종결된 반응혼합물을 클로로포름으로 추출하고 유기용매층을 무수 황산마그네슘으로 건조 여과하여 용매를 감압 농축 하였다. 얻어진 잔여물을 판 크로마토그래피(에틸아세테이트:클로로포름=4:1)하여 표제화합물(35.4mg, 수율: 32.4%, 노란색 고체)을 얻었다.

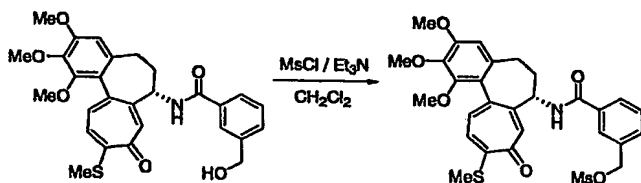
<429> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.35-2.55(m, 3H), 2.48(s, 3H), 2.62-2.66(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.84(d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.92(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.26(d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.91-4.97(m, 1H), 6.58(s, 1H), 6.96(dd, $J=7.7, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.44-7.47(m, 2H), 7.86(s, 1H), 9.30(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)

<430> <실시예 43>

<431> 3-메르캅토메틸-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<432> (단계 1): 메탄설폰네시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르의 합성

<433>

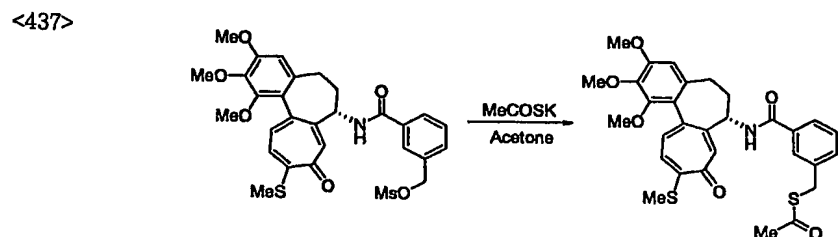


<434> 3-하이드록시메틸-

N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드(252.5mg, 0.497mmol)를 디클로로메탄(10ml)에 용해시키고 0℃로 낮춘 다음 메탄 설폰일클로라이드(42.4μl, 0.547mmol)와 트리에틸아민(0.104ml, 0.745mmol)을 각각 적가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 종결된 반응혼합물을 클로로포름으로 추출하고 유기 용매층을 무수 황산나트륨으로 건조 여과하여 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물을 관 크로마토그래피 (에틸아세테이트:클로로포름=3:2)하여 표제화합물(182.3mg, 수율: 62.6%, 노란색 고체)을 얻었다.

<435> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.14–2.21(m, 1H), 2.31–2.50(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.57–2.62(m, 1H), 2.85(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.87–4.94(m, 1H), 5.06(d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 5.10(d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 6.57(s, 1H), 7.14(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.28(dd, $J=7.7, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.38–7.42(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.74(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H)

<436> (단계 2): 티오아세테이트-S-{3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸 설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일] 벤질}에스테르의 합성

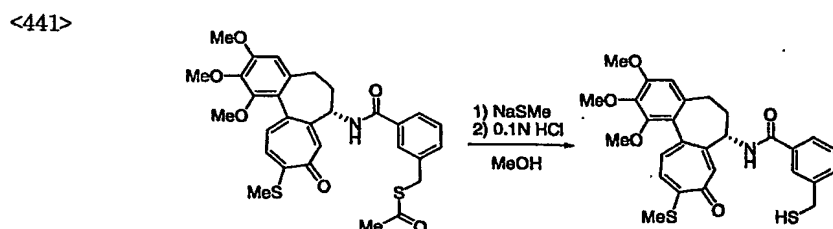


<438> 상기 단계 1에서 제조한 화합물(182.3mg, 0.311mmol)를 아세톤(6ml)에 용해시키고 0℃로 낮춘 다음 포타슘티오아세테이트(53.2mg, 0.467mmol)를 적가 하여 1시간 동안 교반하였다. 종

결된 반응 혼합물을 클로로포름으로 추출하고 유기 용매층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과한 다음 용매를 감압 농축하여 표제화합물(173.6mg, 수율: 98.6%, 노란색고체)을 얻었다.

<439> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.05-2.14(m, 1H), 2.30(s, 2H), 2.32-2.49(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.52-2.61(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.01(d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 4.05(d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 4.87-4.93(m, 1H), 6.56(s, 1H), 7.10(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.21(dd, $J=7.7, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.36(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.64-7.71(m, 3H)

<440> (단계 3):3-머캅토메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



<442> 상기 단계 2에서 제조한 화합물(165.2mg, 0.292mmol)를 메탄올(6ml)에 용해시키고 0°C 로 낮춘 다음 소듐티오메톡사이드(21.5mg, 0.307mmol)를 적가하여 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.1N 염산 수용액으로 종결하고 클로로포름으로 추출하여 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주었다. 유기 용매층을 무수 황산나트륨으로 건조 여과하고 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물을 관 크로마토그래피(에틸아세테이트:클로로포름=1:1)하여 표제화합물(182.3mg, 수율: 62.6%, 노란색 고체)을 얻었다.

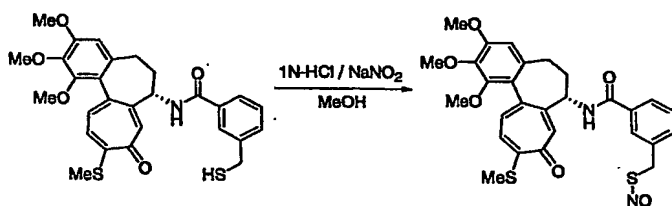
<443> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.70(t,

$J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.12-2.19(m, 1H), 2.31-2.50(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.57-2.61(m, 1H), 3.58(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.74(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.89-4.95(m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.12(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.19(dd, $J=7.7$, 7.7Hz, 1H), 7.34(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.37(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.55(s, 1H), 7.59(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.70(s, 1H), 7.93(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H)

<444> <실시예 44>

<445> 3-니트로소티오메틸-*N*[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<446>



<447> 상기 실시예 43에서 제조한 화합물(101.2mg, 0.193mol)을 메탄올 3ml와 디메틸포름아미드 3ml에 용해시키고 0℃로 낮춘 다음 0.1N 염산 수용액 3ml과 아질산 나트륨 16.0mg을 적가하여 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 종결된 반응 혼합물을 클로로포름으로 추출하고 포화 탄산나트륨 수용액으로 씻어준 다음 유기용매층을 무수 황산 나트륨으로 건조 여과하여 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물을 관 크로마토그래피(에틸아세테이트:클로로포름:헥산=3:2:1.5)하여 표제화합물(19.5mg, 수율: 18.3%, 노란색고체)을 얻었다.

<448>

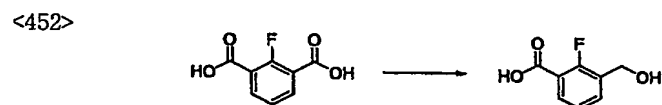
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.08-2.16(m, 1H), 2.31-2.51(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.57-2.61(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.80(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.89-4.96(m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.10(d,

$J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.25(dd, $J=7.7$, 7.7Hz, 1H), 7.36(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.53(s, 1H), 7.68(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.77(s, 1H), 7.79(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H)

<449> <실시예 45>

<450> *N*[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로-3-하이드록시메틸벤즈아미드의 합성

<451> (단계 1): 2-플루오로-3-하이드록시메틸벤조익에시드의 합성



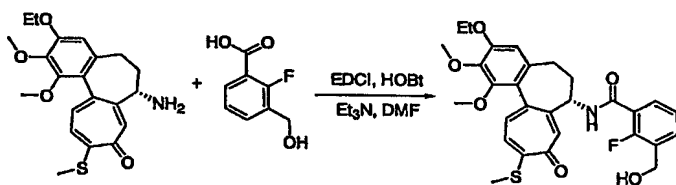
<453> 2-플루오로이소프탈릭에시드(3g, 16.3mmol) (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1943, 65, 2308)를 메탄올 150ml에 용해시키고 촉매량의 황산을 적가 하여 가열 환류 하였다. 종결된 반응 혼합물의 용매를 감압 농축하여 제거한 다음 에틸아세테이트에 용해시키고 유기용매층을 포화 탄산나트륨으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조하여 용매를 감압 농축하였다. 잔여물을 관 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산=1:2)하여 2-플루오로-이소프탈릭에시드 디메틸에스테르(3.1g, 반응수율: 88%, 흰색고체)를 얻은 후 질소하 실온에서 무수 테트라하이드로푸란 50ml에 티오펜-2,5-디카르복실릭에시드 디메틸에스테르(3.1g, 14.6mmol)를 녹인 후 0°C에서 2.0M 리튬보로하이드라이드 테트라하이드로푸란 용액(4.4ml, 8.7mmol)을 적가하여 3시간 동안 환류하였다. 종결된 반응혼합물을 1

N 염산 수용액으로 산성화하여 감압 농축하고 용매를 제거 한 다음 클로로포름으로 추출하였다. 유기용매층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과 한 다음 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물을 관 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=99:1)하여 2-플루오로-3-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르(1.5g, 반응수율: 58%, 흰색고체)를 얻었다. 2-플루오로-3-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르(1.3g, 7.6mmol)를 메탄올(20ml)에 용해시키고 2*N* 수산화나트륨 수용액(14ml)을 적가 하여 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 종결된 반응혼합물을 2*N* 염산으로 산성화(pH=3)하고 용매를 감압 농축한 다음 메탄올에 녹여서 여과하였다. 여과된 용액을 감압 농축하여 표제화합물(1.15g, 수율: 88%, 흰색고체)을 얻었다.

<454> ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 4.58(d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 5.37(t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H) 7.28(t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.68(t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.74(t, $J=8\text{Hz}$, 1H)

<455> (단계 2): *N*[(7*S*)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]-2-플루오로-3-하이드록시메틸벤즈아미드의 합성

<456>



<457> 상기 실시예 19에서 7-아미노-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설포닐-6,7-디하이드로-5

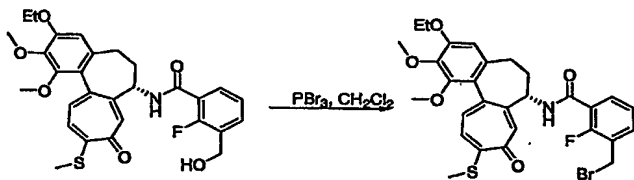
#벤조[a]-헵타렌-9-온과 2-하이드록시메틸 벤조익 엑시드 대신에 실시예 36의 1단계에서 제조한 화합물(100mg, 0.25mmol)과 상기 단계 1에서 제조한 화합물(52mg, 0.31mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(89mg, 수율: 72%, 노란색 고체)을 얻었다.

<458> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.49(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.98-2.03(m, 1H), 2.30-2.42(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.44-2.49(m, 1H), 2.52-2.60(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.11-4.15(m, 2H), 4.76(br s, 1H), 4.84-4.87(m, 1H), 6.56(s, 1H), 7.04(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.17(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.31(s, 2H), 7.56(t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.80(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H)

<459> <실시예 46>

<460> 3-브로모메틸-*N*-[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로벤즈아미드의 합성

<461>



<462> 상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 45에서 제조한 화합물(90mg, 0.16mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(89mg, 수율: 72%, 노란색 고체)을 얻었다.

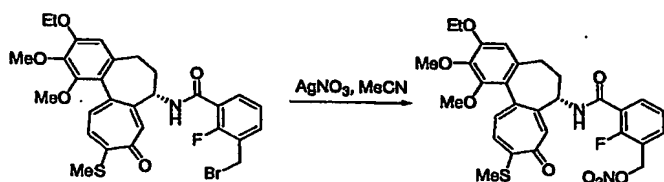
<463> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.49(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.94-2.05(m, 1H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.46-2.50(m, 1H), 2.52-2.59(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.12-4.14(m,

2H), 4.52(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 4.59(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 6.56(s, 1H), 7.06(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H),
 7.10-7.15(m, 1H), 7.20(t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.54(t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H),
 7.89(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H)

<464> <실시예 47>

<465> *N*-[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵
 타렌-7-일]-2-플루오로-3-니트로옥시메틸벤즈아미드의 합성

<466>



<467> 상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 46에서 제조한
 화합물(90mg, 0.16mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여
 표제 화합물(85mg, 수율: 91%, 노란색 고체)을 얻었다.

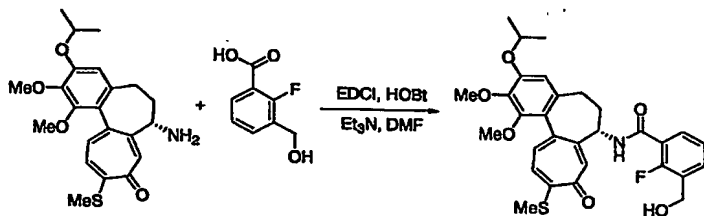
<468>

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.49(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.93-1.98(m, 1H), 2.31-2.39(m, 1H),
 2.43(s, 3H), 2.46-2.49(m, 1H), 2.51-2.59(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.11-4.14(m,
 2H), 4.83-4.86(m, 1H), 5.53(d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 5.59(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 6.56(s, 1H),
 7.07(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.15(m, 1H), 7.20-7.28(m, 1H), 7.31(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H),
 7.57(t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.97(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H)

<469> <실시예 48>

<470> 2-플루오로-3-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<471>



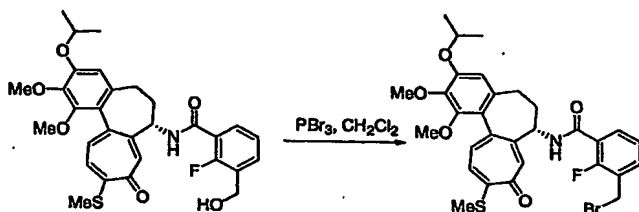
<472> 상기 실시예 19에서 7-아미노-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설포닐-6,7-디하이드로-5*H*-벤조[*a*]-헵타렌-9-온과 2-하이드록시메틸 벤조익 엑시드 대신에 실시예 34의 1단계에서 제조한 화합물(100mg, 0.24mmol)과 상기 실시예 45의 단계 1에서 제조한 화합물(51mg, 0.29mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(93mg, 수율: 75%, 노란색 고체)을 얻었다.

<473> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.42(q, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 1.93-2.14(m, 1H), 2.31-2.39(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.45-2.59(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.57-4.63(m, 1H), 4.78-4.80(m, 1H), 4.84-4.88(m, 1H), 6.56(s, 1H), 7.07(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.25(m, 1H), 7.31(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.58(t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.82(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H)

<474> <실시예 49>

<475> 3-브로모메틸-2-플루오로-*N*[(7*S*)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<476>



<477>

상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 48에서 제조한 화합물(140mg, 0.25mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(91mg, 수율: 57%, 노란색 고체)을 얻었다.

<478>

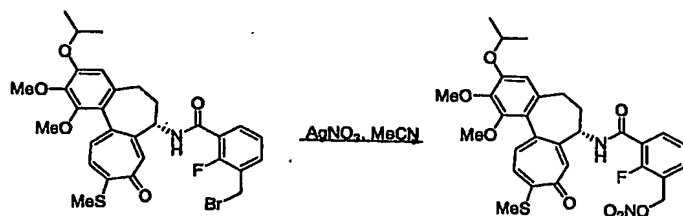
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.40(q, $J=5.8\text{Hz}$, 6H), 1.94–1.96(m, 1H), 2.33–2.39(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.46–2.49(m, 1H), 2.50–2.59(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.52(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 4.59(d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 4.57–4.63(m, 1H), 4.83–4.86(m, 1H), 6.56(s, 1H), 7.06(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.11–7.17(m, 1H), 7.20(t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.54(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.89(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H)

<479> <실시예 50>

<480>

2-플루오로-*N*[(7*S*)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드의 합성

<481>

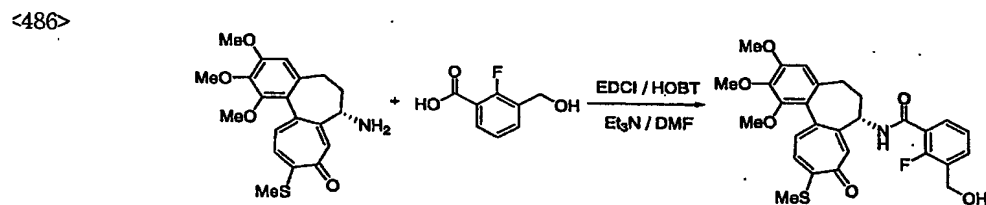


<482> 상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 49에서 제조한 화합물(91mg, 0.14mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(77mg, 수율: 92%, 노란색 고체)을 얻었다.

<483> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.41(q, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.92-1.99(m, 1H), 2.31-2.40(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.46-2.52(m, 1H), 2.55-2.60(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.57-4.63(m, 1H), 4.83-4.89(m, 1H), 5.53(d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 5.59(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 6.57(s, 1H), 7.07(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.34(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.56(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.7(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H)

<484> <실시예 51>

<485> 2-플루오로-3-하이드록시메틸-*N*[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



<487> 상기 실시예 19에서 2-하이드록시메틸 벤조익 엑시드 대신에 상기 실시예 45의 단계 1에서 제조한 화합물(51.6mg, 0.303mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(141.5mg, 수율: 97.6%, 노란색 고체)을 얻었다.

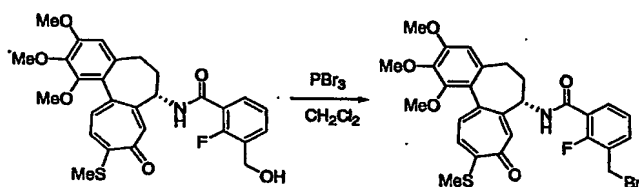
<488> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.97-2.04(m, 1H), 2.31-2.51(m, 2H), 2.36(t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 2.43(s, 3H), 2.58-2.62(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.77(d, $J=6.2\text{Hz}$,

2H), 4.81-4.89(m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.06(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.16(dd, $J=7.7$, 7.7Hz, 1H),
7.31-7.33(m, 3H), 7.55-7.58(m, 1H), 7.77-7.82(m, 1H)

<489> <실시예 52>

<490> 3-브로모메틸-2-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<491>



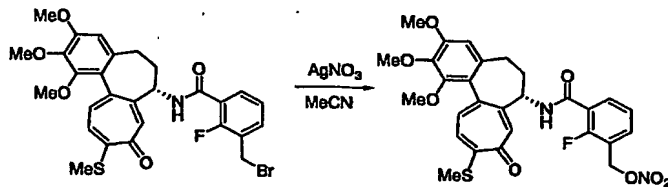
<492> 상기 실시예 8에서 상기 실시예 7의 단계 2에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 51에서 제조한 화합물(124mg, 0.236mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(114.6mg, 수율: 82.5%, 노란색 고체)을 얻었다.

<493> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.93-2.00(m, 1H), 2.31-2.55(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.59-2.64(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.51(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 4.60(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 4.81-4.87(m, 1H), 6.58(s, 1H), 7.06(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.15(dd, $J=12.8$, 6.2Hz, 1H), 7.20(dd, $J=7.7$, 7.5Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.32(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.56(m, 1H), 7.87-7.91(m, 1H)

494> <실시예 53>

<495> 2-플루오로-3-니트로옥시메틸-*N*-[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<496>



<497> 상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 52에서 제조한 화합물(114mg; 0.194mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(72.4mg, 수율: 65.2%, 노란색 고체)을 얻었다.

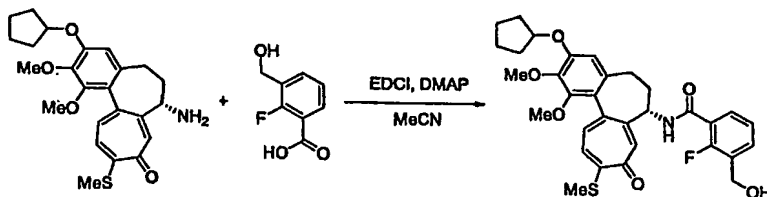
<498>

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.95-2.02(m, 1H), 2.31-2.54(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.59-2.63(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.82-4.88(m, 1H), 5.51(d, J =12.8Hz, 1H), 5.60(d, J =12.8Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 7.06(d, J =10.6Hz, 1H), 7.22-7.27(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.32(d, J =10.6Hz, 1H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.93-7.98(m, 1H)

<499> <실시예 54>

<500> *N*-[(7*S*)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]-2-플루오로-3-하이드록시메틸벤즈아미드의 합성

<501>



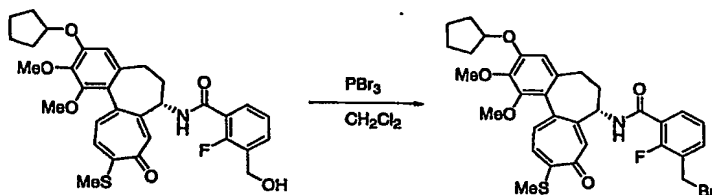
<502> 상기 실시예 1에서 7-아미노-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-6,7-디하이드로-5H-벤조[a]-헵타렌-9-온과 6-히드록시메틸니코틴 산 대신에 7-아미노-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-6,7-디하이드로-5H-벤조[a]-헵타렌-9-온 (100mg, 0.234)과 상기 실시예 45의 단계 1에서 제조한 화합물(47mg, 0.280mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 합성하여 표제화합물(100mg, 수율: 74%, 노란색 고체)을 얻었다.

<503> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.65-1.75(m, 2H), 1.85-2.09(m, 6H), 2.31-2.59(m, 4H), 2.42(s, 3H), 2.46(t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.72(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.71(d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.83-4.92(m, 2H), 6.55(s, 1H), 7.07(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.11(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.35(s, 1H), 7.37-7.44(m, 1H), 7.50-7.54(m, 1H), 7.72-7.77(m, 1H)

<504> <실시예 55>

<505> 3-브로모메틸-N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로벤즈아미드의 합성

<506>



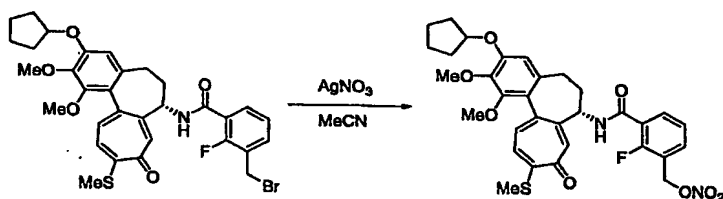
<507> 상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 54에서 제조한 화합물(80mg, 0.138mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(60mg, 수율: 68%, 노란색 고체)을 얻었다.

<508> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.65-1.75(m, 2H), 1.85-2.09(m, 6H), 2.31-2.59(m, 4H), 2.42(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.54(dd, $J=10.8$, 37.6Hz, 2H), 4.83-4.92(m, 2H), 6.55(s, 1H), 7.05(d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.18(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.21-7.27(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.32(d, $J=10$ Hz, 1H), 7.50-7.54(m, 1H), 7.84-7.88(m, 1H)

<509> <실시예 56>

<510> N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로 벤조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로-3-니트로옥시메틸벤즈아미드의 합성

<511>



<512> 상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 55에서 제조한 화합물(60mg, 0.096mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(40mg, 수율: 67%, 노란색 고체)을 얻었다.

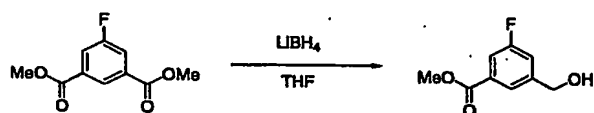
<513> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.61-1.73(m, 2H), 1.85-2.00(m, 6H), 2.35-2.52(m, 4H), 2.42(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.82-4.88(m, 2H), 5.57(dd, $J=12.8$, 37.6Hz, 2H), 6.55(s, 1H), 7.05(d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.09-7.13(m, 1H), 7.26(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.32(d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.96-8.00(m, 1H)

<514> <실시예 57>

<515> 3-플루오로-5-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<516> (단계 1): 3-플루오로-5-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르의 합성

<517>

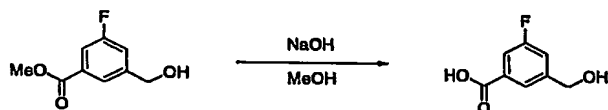


<518> 5-플루오로이소프탈릭에시드 디메틸에스테르(1.6g, 7.54mmol) (*J. Org. Chem*; 1969, 34, 1960-10-1961)를 테트라하이드로푸란(15ml)에 용해시키고 0°C에서 2.0M 리튬보로하이드라이드 테트라하이드로푸란 용액(2.6ml, 5.27mmol)을 적가 하여 3시간 동안 환류 하였다. 종결된 반응 혼합물을 1*N* 염산 수용액으로 산성화하여 감압 농축하고 용매를 제거 한 다음 클로로포름으로 추출하였다. 유기용매층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과 한 다음 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물을 관 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=99:1)하여 표제화합물(800mg, 수율: 57%, 흰색고체)을 얻었다.

<519> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.92(d, $J=1.6\text{Hz}$, 3H), 4.75(d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.32(m, 1H), 7.61(dd, $J=9.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.8(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H)

<520> (단계 2): 3-플루오로-5-하이드록시메틸벤조익에시드의 합성

<521>



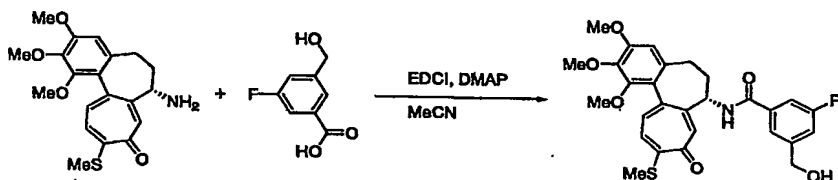
<522> 상기 단계 1에서 제조한 화합물을 이용하여 실시예 31과 동일한 방법으로 합성하여 표제 화합물(1.6g, 수율: 94%, 흰색고체)을 얻었다.

<523> ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 4.66(d, $J=0.8\text{Hz}$, 2H), 7.33-7.36(m, 1H), 7.56-7.59(m, 1H), 7.83-7.84(m, 1H)

<524> (단계

3):3-플루오로-5-하이드록시메틸-*N*-[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<525>

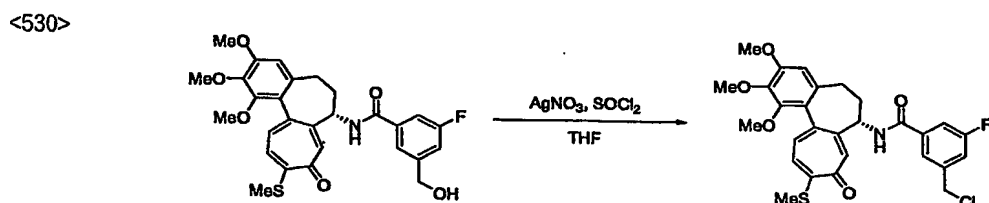


<526> 상기 실시예 1에서 6-히드록시메틸니코틴 산 대신에 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (88mg, 0.52mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 합성하여 표제 화합물(140mg, 수율: 67%, 노란색 고체)을 얻었다.

<527> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.42-2.46(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.51-2.58(m, 2H) 2.62-2.67(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.80-3.87(m, 1H) 3.93(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.26(dd, $J=13.2$, 7.2Hz, 1H), 4.87-4.94(m, 1H), 6.58(s, 1H), 6.92(dd, $J=9.6$, 1.6Hz, 1H), 7.00(dd, $J=8.8$, 2.0Hz, 1H), 7.24(d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 7.37(s, 1H), 7.47(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.83(s, 1H), 9.56(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H)

528> <실시예 58>

<529> 3-클로로메틸-5-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



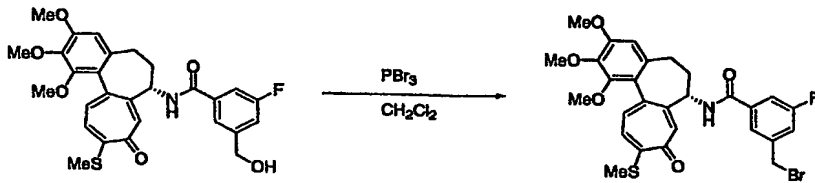
<531> 상기 실시예 57에서 제조한 화합물(60mg, 0.114mmol)과 질산은(20mg, 0.114mmol)을 테트라하이드로푸란(3ml)에 용해시키고 0°C에서 SOCl₂(0.008ml, 0.114mmol)을 적가 하여 3시간 동안 교반하였다. 종결된 반응 혼합물의 용매를 감압 농축하여 제거하고 클로로포름에 희석시킨 다음 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주었다. 유기용매층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과 한 다음 용매를 감압 농축하여 얻어진 잔여물을 관 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=98:2)하여 표제화합물(35mg, 수율: 53.8%, 노란색고체)을 얻었다.

<532> ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.17-2.23(m, 1H), 2.33-2.51(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.59-2.63(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.38(d, *J*=10.0Hz, 2H), 4.87-4.94(m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.12-7.13(m, 1H), 7.15(s, 1H), 7.31-7.34(m, 1H), 7.38(d, *J*=10.8Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.99(d, *J*=6.4Hz, 1H)

<533> <실시예 59>

<534> 3-브로모메틸-5-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<535>



<536>

상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 57에서 제조한 화합물(51mg, 0.098 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(30mg, 수율: 52%, 노란색 고체)을 얻었다.

<537>

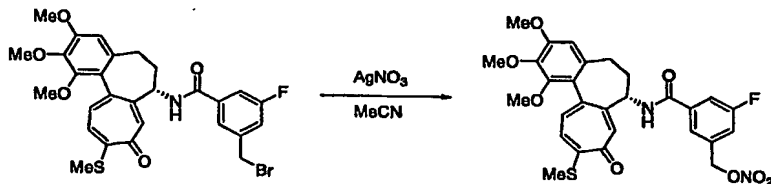
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.33–2.45(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.57–2.60(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.09(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 4.19(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 4.92–4.99(m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.01(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.55(s, 1H), 7.75(s, 1H), 8.96(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)

<538> <실시예 60>

<539>

3-플루오로-5-니트로옥시메틸-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸헥사헵탈-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<540>



<541>

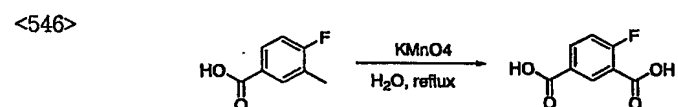
상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 59에서 제조한 화합물(50mg, 0.051mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(15mg, 수율: 51.7%, 노란색 고체)을 얻었다.

<542> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.31-2.45(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.59-2.63(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.90-4.95(m, 1H), 5.11(dd, $J=12.8, 45.6\text{Hz}$, 2H), 6.57(s, 1H), 7.03(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.33(m, 1H), 7.42(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.55(s, 1H), 7.68(s, 1H), 8.76(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<543> <실시예 61>

<544> 4-플루오로-3-하이드록시메틸-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<545> (단계 1): 4-플루오로이소프탈릭에시드의 합성

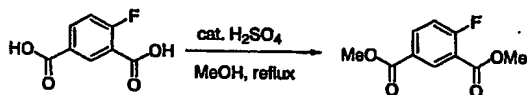


<547> 4-플루오로-3-메틸벤조익에시드(2.52g, 16.346mmol)와 과망간산칼륨 (10.33g, 65.382mmol)를 수용액(300ml)에 용해시키고 1일 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 여과하여 여액을 상온으로 낮춘 다음 진한 염산을 적가하였다. 생성된 고체를 가열하여 완전히 녹인 후 다시 상온으로 낮추어 고체를 여과하여 표제화합물(2.08g, 수율: 69.1%, 흰색고체)을 얻었다.

<548> ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.32(dd, $J=10.4, 8.6\text{Hz}$, 1H), 8.21-8.25(m, 1H), 8.59(dd, $J=7.0, 2.4\text{Hz}$, 1H)

<549> (단계 2): 4-플루오로-이소프탈릭에시드 디메틸에스테르의 합성

<550>



<551>

상기 단계 1에서 제조한 화합물(2.08g, 11.29mmol)을 메탄올(30ml)에 용해시킨 후 진한 황산을 10방울 적가하였다. 이 반응용액을 1일 동안 환류시킨 후 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 클로로포름용액으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 감압 농축하여 표제화합물(2.21g, 수율: 92.2%, 흰색고체)을 얻었다.

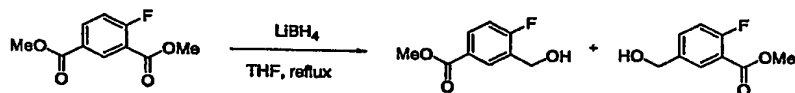
<552>

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.96(s, 3H), 3.97(s, 3H), 7.22(dd, $J=10.3, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.20-8.23(m, 1H), 8.64(dd, $J=7.0, 2.2\text{Hz}$, 1H)

<553>

(단계 3): 4-플루오로-3-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르와 2-플루오로-5-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르의 합성

<554>



<555>

상기 단계 2에서 제조한 화합물(104.5mg, 0.493mmol)을 테트라하이드로푸란용액(4ml)에 녹인 후 2M 리티움보로하이드라이드 테트라하이드로푸란 용액(0.123ml, 0.246mmol)을 적가하고 1일 동안 환류시켰다. 반응을 물로 종결시킨 후 0°C에서 1M 염산용액으로 pH를 5로 맞춘 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출용액을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후 감압 농축하고 판 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트=2:1)하여 4-플루오로-3-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르(45.4mg, 반응수율: 50.1%, 무색액체)와 2-플루오로-5-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르(15.4mg, 반응수율: 17.0%, 무색액체)을 얻었다.

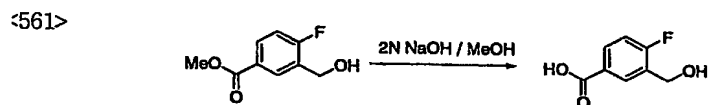
<556> 4-플루오로-3-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르:

<557> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.73(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.90(s, 3H), 4.78(d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 7.07(dd, $J=9.2$, 9.2Hz, 1H), 7.93-7.97(m, 1H), 8.14(dd, $J=7.1$, 2.2Hz, 1H)

<558> 2-플루오로-5-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르:

<559> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.96(t, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.94(s, 3H), 4.70(d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 7.13(dd, $J=10.6$, 8.4Hz, 1H), 7.52-7.56(m, 1H), 7.92(dd, $J=7.0$, 2.2Hz, 1H)

<560> (단계 4):4-플루오로-3-하이드록시메틸벤조익에시드의 합성



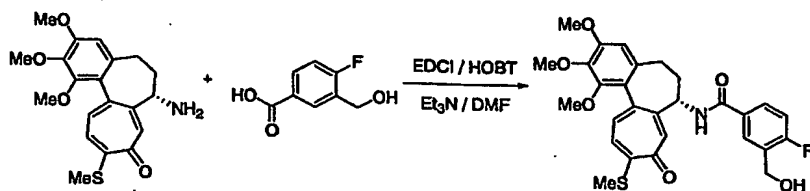
<562> 상기 실시예 57의 단계 2에서 상기 실시예 57의 단계 1에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 61의 단계 3에서 제조한 화합물(1.074g, 5.380mmol)을 제외하고는 실시예 57의 단계 2의 화합물과 동일한 방법으로 실시하여 표제화합물(0.906g, 수율: 91.3%, 흰색고체)을 얻었다.

<563> ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 4.69(s, 2H), 7.13(dd, $J=9.9$, 8.8Hz, 1H), 7.90-7.97(m, 1H), 8.16(dd, $J=7.3$, 2.2Hz, 1H)

564> (단계

5):4-플루오로-3-하이드록시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<565>



<566>

상기 실시예 19에서 2-하이드록시메틸 벤조익 엑시드 대신에 상기 단계 4에서 제조한 화합물(45.3mg, 0.246mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(87.8mg, 수율: 74.7%, 노란색 고체)을 얻었다.

<567>

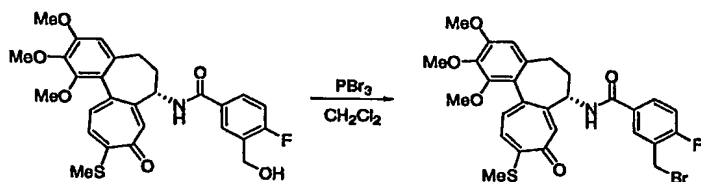
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.42–2.52(m, 3H), 2.48(s, 3H), 2.62–2.65(m, 1H), 3.61(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.75(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.98(dd, $J=13.4$, 7.3Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 4.56(dd, $J=13.4$, 7.3Hz, 1H), 4.83–4.88(m, 1H), 6.58(s, 1H), 6.65(dd, $J=9.2$, 9.2Hz, 1H), 7.23(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.38–7.42(m, 1H), 7.46(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J=6.6$, 2.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 9.60(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

<568> <실시예 62>

<569>

3-브로모메틸-4-플루오로-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<570>

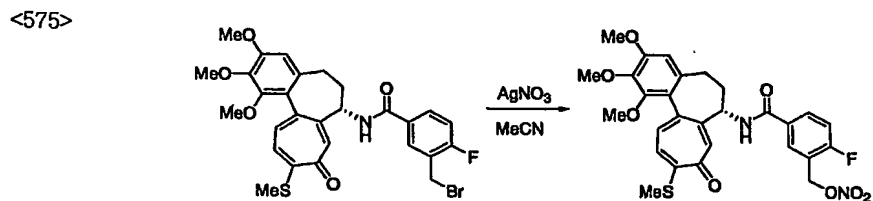


<571> 상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 61에서 제조한 화합물(56.7mg, 0.108mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(25.2mg, 수율: 40.2%, 노란색 고체)을 얻었다.

<572> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.22-2.27(m, 1H), 2.32-2.48(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.56-2.60(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.20(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 4.36(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.98(m, 1H), 6.57(s, 1H), 6.85(dd, $J=9.2, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.71(s, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.89(dd, $J=7.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.73(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

<573> <실시예 63>

<574> 4-플루오로-3-니트로옥시메틸-*N*-[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



<576> 상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 62에서 제조한 화합물(25.5mg, 0.043mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(23.4mg, 수율: 94.6%, 노란색 고체)을 얻었다.

<577> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.22-2.51(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.55-2.63(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.90-4.97(m, 1H), 5.10(d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 5.35(d, J

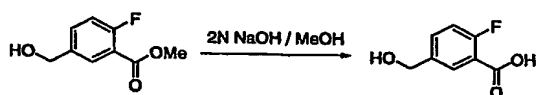
=12.1Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.86(dd, $J=9.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.18(d, $J=10.3$ Hz, 1H), 7.43(d, $J=10.3$ Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.76-7.80(m, 1H), 7.91(dd, $J=6.80, 2.2$ Hz, 1H), 8.93(d, $J=7.2$ Hz, 1H)

<578> <실시예 64>

<579> 2-플루오로-5-하이드록시메틸-*N*[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<580> (단계 1): 2-플루오로-5-하이드록시메틸벤조익에시드의 합성

<581>



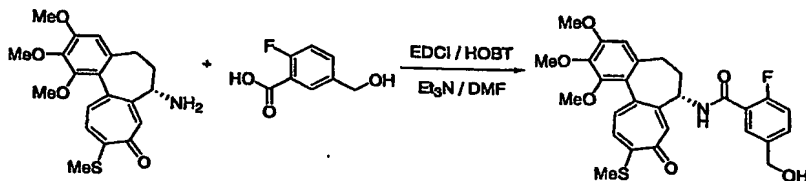
<582> 상기 실시예 61의 단계 3에서 얻어진 2-플루오로-5-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르로부터 합성하였다.

<583> ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.61(s, 2H), 7.17(dd, $J=11.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.93(dd, $J=7.1, 2.4$ Hz, 1H)

<584> (단계

2): 2-플루오로-5-하이드록시메틸-*N*[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<585>



<586>

상기 실시예 19에서 2-하이드록시메틸 벤조익 엑시드 대신에 상기 단계 1에서 제조한 화합물(43.7mg, 0.237mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(83.6mg, 수율: 73.7%, 노란색 고체)을 얻었다.

<587>

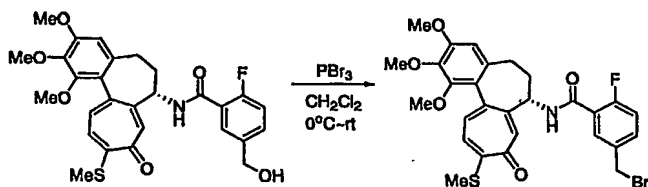
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.99–2.07(m, 1H), 2.30–2.51(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.57–2.62(m, 1H), 2.90(t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.71(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.45–4.54(m, 2H), 4.79–4.85(m, 1H), 6.58(s, 1H), 7.05(dd, $J=11.5, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.08(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.36(s, 1H), 7.41–7.45(m, 1H), 7.60(dd, $J=10.3, 6.6\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J=7.6, 2.2\text{Hz}$, 1H)

<588> <실시예 65>

<589>

5-브로모메틸-2-플루오로-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<590>

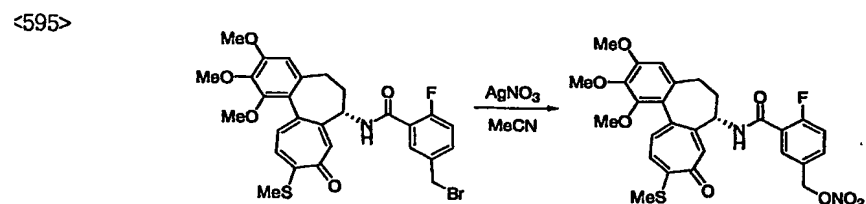


<591> 상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 64에서 제조한 화합물(60.0mg, 0.114mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(25.7mg, 수율: 38.3%, 노란색 고체)을 얻었다.

<592> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.90-2.00(m, 1H), 2.34-2.54(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.58-2.61(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.42(s, 2H), 4.81-4.84(m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.06(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.21(m, 2H), 7.33(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.54(m, 2H), 7.95(dd, $J=7.3, 2.6\text{Hz}$, 1H)

<593> <실시예 66>

<594> 2-플루오로-5-니트로옥시메틸-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



<596> 상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 65에서 제조한 화합물(25.7mg, 0.044mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(23.0mg, 수율: 92.3%, 노란색 고체)을 얻었다.

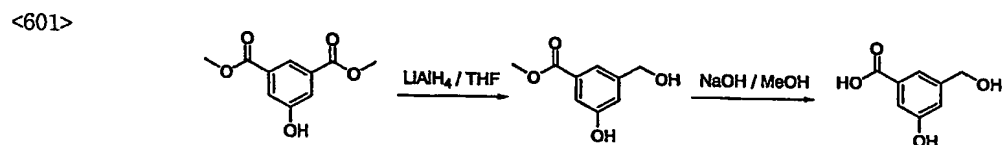
<597> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.94-2.01(m, 1H), 2.31-2.54(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.58-2.63(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.81-4.87(m, 1H), 5.36(s, 2H),

6.57(s, 1H), 7.06(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.28(m, 2H), 7.26(s, 1H), 7.33(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.55(m, 1H), 7.99(dd, $J=7.3, 2.6\text{Hz}$, 1H)

<598> <실시예 67>

<599> 3-하이드록시-5-하이드록시메틸-*N*[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

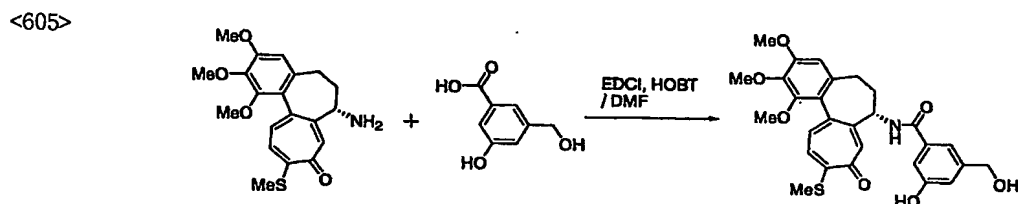
<600> (단계 1): 3-하이드록시-5-하이드록시메틸벤조익에시드의 합성



<602> 0°C, 질소하에서 테트라하이드로퓨란(20ml)에 5-하이드록시이소프탈릭에시드 메틸에스테르 (300mg, 1.42mmol)를 녹인 후 리튬알루미늄하이드리드(30mg, 0.7mmol)을 넣어주었다. 온도를 실온으로 올리고 3시간 동안 교반하였다. 물을 넣어 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 추출한 후 1N 염산 수용액으로 씻어주었다. 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압 농축한 후 관 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 정제하였다. 위에서 얻은 3-하이드록시-5-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르(170mg, 0.93mmol)를 메탄올(1ml)에 용해시키고 1N 수산화나트륨 수용액(1ml)을 적가하여 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 종결된 반응 혼합물을 2N 염산으로 산성화(pH=3)하고 용매를 감압 농축한 다음 메탄올에 녹여서 여과하였다. 여과된 용액을 감압 농축하여 표제화합물(150mg, 수율: 96%, 흰색고체)을 얻었다.

603> ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 3.87(s, 3H), 4.57(s, 2H), 7.02(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.48(s, 1H)

<604> (단계 2):3-하이드록시-5-하이드록시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

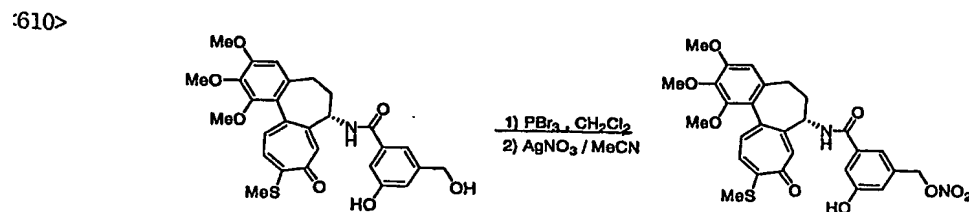


<606> 상기 실시예 19에서 2-하이드록시메틸 벤조익 엑시드 대신에 상기 단계 1에서 제조한 화합물(37mg, 0.22mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(83.6mg, 수율: 73.7%, 노란색 고체)을 얻었다.

<607> ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.10-2.35(m, 2H), 2.37-2.50(m, 4H), 2.65-2.72(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.58(s, 2H), 4.67-4.75(m, 1H), 6.77(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.13(s, 2H), 7.28(s, 1H), 7.29(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.39(s, 1H)

<608> <실시예 68>

<609> 3-하이드록시-5-니트록시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



<611> 상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 67에서 제조한 화합물(70mg, 0.13mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 화합물을 얻었다.

<612> 상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기에서 제조한 화합물(56mg, 0.095mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(25mg, 수율: 46%, 노란색 고체)을 얻었다.

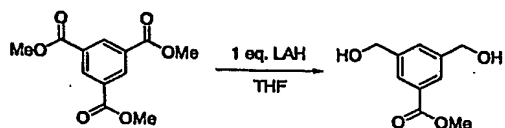
<613> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.30-2.43(m, 6H), 2.56-2.57(m, 1H), 3.61(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.82-4.85(m, 1H), 5.00(dd, $J=30.8\text{Hz}$, 12.8Hz, 2H), 6.56(s, 1H), 6.62(s, 1H), 7.11(s, 2H), 7.16-7.19(m, 2H), 7.41(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.66(s, 1H), 8.57(br s, 1H, NH), 8.78(brs, 1H, OH)

<614> <실시예 69>

<615> 3,5-*bis*-하이드록시메틸-*N*[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<616> (단계 1): 3,5-*bis*-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르의 합성

<617>

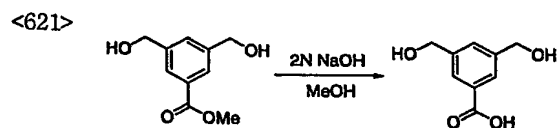


<618> 벤젠-1,3,5-트리카르복실릭에시드 트리메틸에스테르(1.010g, 4.003 mmol)를 테트라하이드로후란(15ml)에 용해시키고 0℃로 낮춘 다음 리튬알루미늄하이드라이드(0.160g, 4.003mmol)를 천천히 적가하여 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(0.15ml)와 15% 수산화

나트륨 수용액(0.15ml)를 천천히 적가 하여 반응을 종결하고 다시 수용액(0.45ml)을 첨가시켜 여과 후 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물을 관 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트 =1:2)하여 표제화합물(0.34g, 수율: 43.1%, 무색액체)을 얻었다.

<619> ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 3.91(s, 3H), 4.66(s, 4H), 7.59(s, 1H), 7.93(s, 2H)

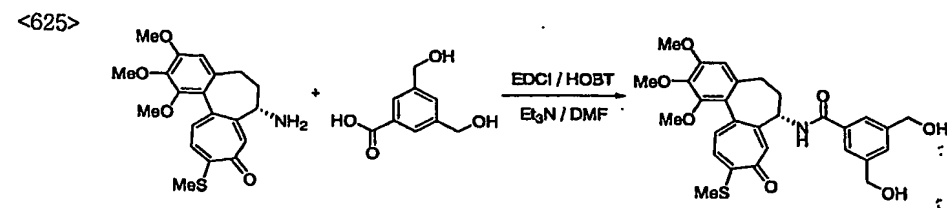
<620> (단계 2):3,5-bis-하이드록시메틸벤조익에시드의 합성



<622> 상기 실시예 57의 단계2에서 상기 실시예 57의 단계 1에서 제조한 화합물 대신에 상기 단계 1에서 제조한 화합물(1.50g, 7.65mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 57의 단계 2와 동일한 방법으로 합성하여 표제화합물(0.617g, 수율: 44.3%, 흰색 고체)을 얻었다.

<623> ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 5.21(s, 4H), 7.55(s, 1H), 7.92(s, 2H)

<624> (단계 3):3,5-bis-하이드록시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



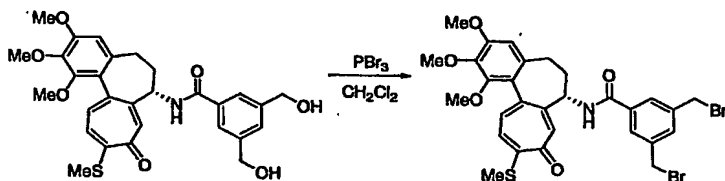
<626> 상기 실시예 19에서 2-하이드록시메틸 벤조익 엑시드 대신에 상기 단계 2에서 제조한 화합물(64.7mg, 0.355mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 19와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(83.6mg, 수율: 73.7%, 노란색 고체)을 얻었다.

<627> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.34–2.57(m, 3H), 2.47(s, 3H), 2.61–2.89(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.13(d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 4.22(d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 4.45(br s, 2H), 4.87–4.93(m, 1H), 6.58(s, 1H), 7.21–7.30(m, 4H), 7.45(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.89(s, 1H), 9.47(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H)

<628> <실시예 70>

<629> 3,5-*bis*-브로모메틸-*N*-[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<630>



<631> 상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 69의 단계 3에서 제조한 화합물(40.9mg, 0.076mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(26.3mg, 수율: 52.1%, 노란색 고체)을 얻었다.

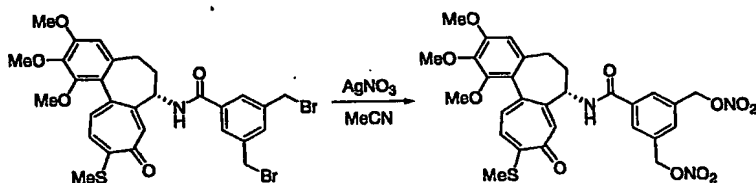
<632> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.28–2.51(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.51–2.63(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.24(s, 4H), 4.95–5.01(m, 1H), 6.58(s, 1H), 7.17(d, J

=11.0Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.41(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.66(s, 2H), 7.75(s, 1H), 8.69(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H)

<633> <실시예 71>

<634> 3,5-*bis*-니트로옥시메틸-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<635>

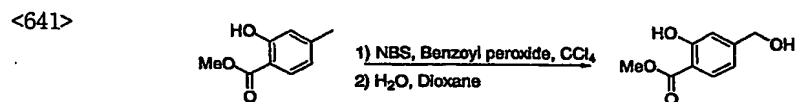


<636> 상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 70에서 제조한 화합물(26.3mg, 0.040mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(16.9mg, 수율: 67.9%, 노란색 고체)을 얻었다.

<637> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.29-2.51(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.60-2.62(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.94-4.98(m, 1H), 5.18(s, 4H), 6.58(s, 1H), 7.20(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.26(s, 1H), 7.45(d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.77(s, 2H), 7.81(s, 1H), 9.12(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H)

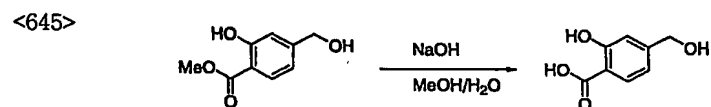
<638> <실시예 72>

<639> 2-하이드록시-4-하이드록시메틸-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<640> (단계 1): 2-하이드록시-4-하이드록시메틸벤조익에시드 메틸에스테르의 합성

<642> 2-하이드록시-4-메틸벤조익에시드 메틸에스테르(166mg, 1mmol)를 CCl₄ (1.5ml)에 용해시키고 NBS(177mg, 1mmol), 벤조일퍼옥사이드(5mg, 0.02mmol)을 첨가한다. 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 씻어준 다음 무수 황산나트륨으로 건조하여 여과한 다음 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물을 판 크로마토그래피(디클로로메탄:헥산=1:4)하여 4-브로모메틸-2-하이드록시벤조익에시드 메틸에스테르 (130mg, 반응수율: 53%, 흰색고체)을 얻었다. 위의 반응생성물(130mg, 0.53mmol)을 수용액(1.5ml), 1,4-디옥산(1.5ml)에 용해시키고 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 클로로포름으로 추출한 다음 무수 황산나트륨으로 건조하여 여과한 다음 용매를 감압 농축하였다. 얻어진 잔여물을 판 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산=1:4)하여 표제화합물 (55mg, 수율: 57%, 흰색고체)을 얻었다.

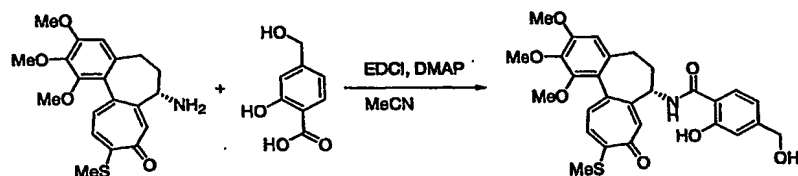
<643> ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.95(s, 3H), 4.71(d, J=6Hz, 2H), 6.88(d, J=8Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 7.82(d, J=8Hz, 1H), 10.79(s, 1H)

<644> (단계 2): 2-하이드록시-4-하이드록시메틸벤조익에시드의 합성

<646> 상기 실시예 61의 단계 4에서 상기 실시예 61의 단계 3에서 제조한 화합물 대신에 상기 단계 1에서 제조한 화합물을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 61의 단계 4와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(45mg, 수율: 90%, 흰색 고체)을 얻었다.

347> (단계 3): 2-하이드록시-4-하이드록시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

648>



649>

상기 실시예 1에서 6-히드록시메틸니코틴 산 대신에 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (43mg, 0.257mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 합성하여 표제 화합물(100mg, 수율: 82%, 노란색 고체)을 얻었다.

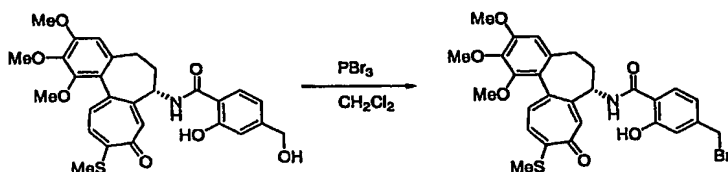
650>

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.15-2.73(m, 4H), 2.50(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.32-4.45(m, 2H), 4.85-4.92(m, 1H), 6.42(s, 1H), 6.49(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.58(s, 1H), 7.8(d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 7.43(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.47(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.68(s, 1H), 9.22(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 12.23(s, 1H)

<651> <실시예 73>

<652> 4-브로모메틸-2-하이드록시-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성

<653>

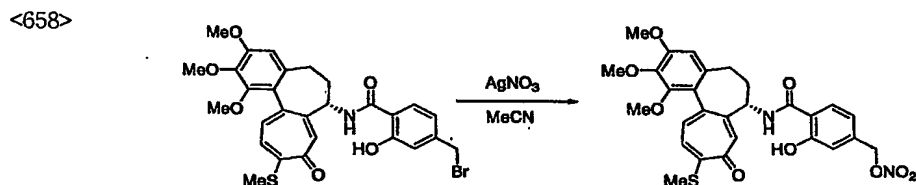


<654> 상기 실시예 8에서 상기 실시예 7에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 73에서 제조한 화합물(60mg, 0.114mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(40mg, 수율: 60%, 노란색 고체)을 얻었다.

<655> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.15–2.73(m, 4H), 2.47(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.27(dd, $J=10.4$, 36Hz, 2H), 4.85–4.92(m, 1H), 6.55(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.67(s, 1H), 7.19(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.27(s, 1H), 7.41(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.65(s, 1H), 7.72(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 9.12(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 12.30(s, 1H)

<656> <실시예 74>

<657> 2-하이드록시-4-니트로옥시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드의 합성



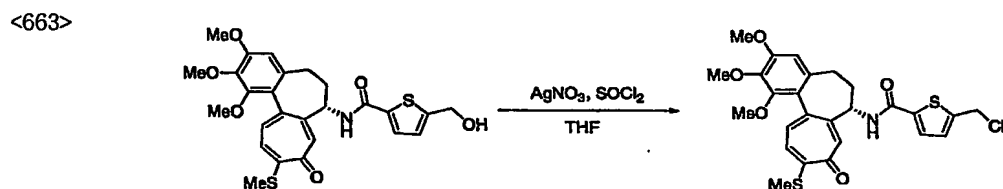
<659> 상기 실시예 9에서 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 73에서 제조한 화합물(40mg, 0.068mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(25mg, 수율: 66%, 노란색 고체)을 얻었다.

<660> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.25–2.63(m, 4H), 2.47(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.85–4.92(m, 1H), 5.27(d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.53(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.57(s, 1H),

6.61(s, 1H), 7.20(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.63(s, 1H), 7.72(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 9.13(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 12.29(s, 1H)

<661> <실시예 75>

<662> 5-클로로메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸셀파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드의 합성



<664> 상기 실시예 58에서 실시예 57에서 제조한 화합물 대신에 상기 실시예 14에서 제조한 화합물(80mg, 0.195mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 58과 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물(38mg, 반응수율: 35%, 노란색 고체)을 얻었다.

<665> ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.04-2.11(m, 1H), 2.32-2.45(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.53-2.56(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.65(s, 2H), 4.84-4.91(m, 1H), 6.55(s, 1H), 6.85(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 7.36(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.60(s, 1H), 8.42(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)

<666> EIMass: (m/z)(M^{+2} , 533), (M^{+1} , 531), 503, 469, 372, 344, 328(100), 313, 297

<667> 본 발명에 따른 화합물의 암세포주에 대한 세포 독성과 마우스에 대한 급성 독성을 알아보기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

68> <실험예 1>

69> 암세포주에 대한 세포 독성 측정시험

70> 약물의 인비트로(*in vitro*) 항암 활성도를 측정하기 위하여 개발된 설포로다민

(Sulforhodamin)-B <SRB>법(1989, 미국국립암연구소(NCI))을 사용하여 A549(한국화학연구원), SK-OV-3(한국화학연구원), SK-MEL-2(한국화학연구원), HCT-15(한국화학연구원) 및 MCF7 세포(서울대 의과대학 암 연구소 세포주 은행)에 대한 세포독성을 측정하였다. 실험에 사용할 세포들은 0.25% 트립신-EDTA용액으로 부착면으로부터 분리시키고 $5 \times 10^3 \sim 2 \times 10^4$ 세포/well의 세포현탁액으로 제조한 후, 96웰 플레이트에 웰당 1001씩 가하여 37 °C 5% CO₂ 배양기에서 24시간 배양하였다. 시료는 본 발명에 따라 실시예에서 제조한 화합물을 사용하였으면, 실험 직전에 디메틸설폭사이드에 용해시킨 후 배지(RPMI 1640)로 희석하여 사용하였다. 시료의 최종 농도는 $1 \mu\text{M} \sim 0.00001 \mu\text{M}$ 의 다양한 농도로 사용하였다. 96 웰 플레이트의 배지를 제거한 후 시료 희석액을 1001씩 가한 후 37°C 5% CO₂ 배양기에서 48시간 동안 배양하였다. 시료를 가한 시점에서 Tz(time zero)플레이트를 수집하였다. Tz 플레이트 및 배양이 완료된 후 각 플레이트로부터 배지를 제거하고 10% 트리클로로아세트산(TCA)을 웰당 1001씩 가하였다. 4°C에서 1시간 동안 방치하여 세포들을 플레이트의 바닥면에 고정시켰다. 세포의 고정이 완료된 후 플레이트를 물로 5~6회 세척하여 잔존한 트리클로로아세트산 용액을 완전히 제거하고 실온에서 남은 물기가 없도록 건조시켰다. 1% 아세트산 용액에 0.4% 설포로다민-B를 용해시킨 염색 용액을 완전히 건조된 플레이트에 웰당 1001씩 가하여 30분 동안 세포를 염색하였다. 이것을 다시 1% 아세트산 용액으로 5~6회 세척하여 세포에 결합하지 않은 설포로다민-B를 모두 제거한 후 플레이트를 다시 실온에서 건조시켰다. 여기에 10mM 트리스 용액 1001를 가하여 염료를 용해시키고, 마이크로 플레이트 판독기로 520nm에서의 광학 밀도(OD, optical density)값을 측정하였다.

71> 시료의 암세포에 대한 ED₅₀값(암세포의 성장을 50% 억제하는 농도, 50% 유효농도 (effective dose, nM/ml)를 다음과 같이 계산하였다. 시료를 가하여 배양을 시작하는 시간의 OD값을 Tz(time zero)값으로, 시료를 처리하지 않고 배양할 웰의 OD값을 대조값(C)으로, 시료를 처리하고 배양한 웰의 OD값을 시험값(T)으로 각각 정하였다. T_z, C 및 T를 구한 후 하기 수학적 식 1에 의해 시료의 세포독성 정도를 측정하였다.

672> 【수학적 식 1】 $T < T_z$ 인 경우, $(T - T_z) / (C - T_z) \times 100$

673> $T > T_z$ 인 경우, $(T - T_z) / T_z \times 100$

674> 상기 수학적 식 1에 의해 계산된 값으로부터 로터스 프로그램의 회귀기능을 이용하여 약물의 암세포 성장을 50% 억제하는 농도인 유효농도(ED₅₀)를 계산하였다.

<675> 또한, 대조 물질로서 파클리탁셀, 독소루비신 및 콜히친에 대해서도 상기와 동일한 방법으로 실험하였다.

<676> 그 결과는 표 1에 나타내었다.

77> 【표 1】

암세포주에 대한 세포 독성 시험(NT: Not tested)

실시예	세포독성 [ED ₅₀ : nM]				
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2	HCT15	MCF-7
파클리탁셀	0.3	1.2	0.1	0.1	0.9
독소루비신	13.0	47.0	16.0	25.0	50.0
콜히친	9.0	8.0	3.0	3.0	NT
실시예 1	8.2	6.6	3.4	2.6	NT
실시예 2	1.8	1.0	0.4	0.6	NT
실시예 3	3.1	3.8	6.5	7.1	NT
실시예 4	8.8	5.4	14.0	15.0	NT
실시예 5	46.0	38.0	18.0	17.0	NT
실시예 6	21.0	>50.0	47.0	>50.0	NT
실시예 7	2.3	1.4	0.6	0.4	NT
실시예 9	1.0	1.0	3.1	4.4	NT
실시예 10	15.0	13.0	4.0	2.0	NT
실시예 11	5.0	16.0	7.0	2.0	NT
실시예 12	20.0	>50.0	39.0	11.0	NT
실시예 13	6.0	15.0	4.0	3.0	NT
실시예 14	3.0	1.6	0.9	0.5	NT
실시예 15	6.6	5.4	4.9	2.2	NT
실시예 16	3.9	2.0	2.0	0.8	NT
실시예 18	0.70	0.37	0.08	0.27	0.16
실시예 19	0.39	0.47	0.42	0.19	0.09
실시예 20	0.3	0.8	0.1	0.3	NT
실시예 21	1.1	3.0	0.9	0.8	NT
실시예 22	2.4	1.1	1.4	1.9	NT
실시예 23	3.6	8.2	3.6	5.2	NT
실시예 24	2.5	0.4	0.03	0.08	NT
실시예 25	20.0	16.0	5.0	3.0	NT
실시예 26	1.10	3.0	0.9	0.8	NT
실시예 27	2.9	0.8	0.03	0.05	NT
실시예 28	6.2	1.0	0.05	0.08	NT
실시예 31	>50	>50	37.0	34.0	22.0
실시예 33	>50	>50	>50	>50	>50
실시예 34	8.1	4.0	4.0	5.3	NT
실시예 35	2.4	4.0	1.0	4.8	2.3

78>

실시예 36	0.43	0.58	0.13	0.20	0.06
실시예 37	0.01	0.01	0.01	0.03	0.01
실시예 38	11.0	6.2	4.6	2.1	NT
실시예 39	3.8	6.6	2.9	1.0	NT
실시예 40	0.95	0.15	0.01	0.04	0.01
실시예 41	0.06	0.01	0.01	0.01	0.01
실시예 42	2.9	1.1	0.1	0.7	NT
실시예 43	47.0	>50.0	>50.0	26.0	NT
실시예 44	2.4	4.1	3.3	3.0	NT
실시예 45	0.19	0.26	0.11	0.09	0.03
실시예 47	0.02	0.04	0.01	0.03	0.01
실시예 48	2.52	2.29	2.02	1.31	0.97
실시예 50	0.49	0.34	0.22	0.64	0.13
실시예 51	0.15	0.42	0.06	0.15	0.04
실시예 53	0.28	0.23	0.12	0.39	0.09
실시예 54	29.0	19.0	37.0	21.0	15.0
실시예 56	>50	>50	>50	>50	39.0
실시예 57	0.98	0.94	0.55	0.20	0.19
실시예 58	2.1	0.6	0.1	0.5	NT
실시예 60	0.05	0.27	0.11	0.05	0.03
실시예 61	2.5	0.9	0.5	0.5	NT
실시예 63	1.6	1.0	1.0	1.0	NT
실시예 64	0.29	0.27	0.16	0.19	0.10
실시예 66	0.21	0.19	0.17	0.19	0.08
실시예 67	>50.0	>50.0	29.0	22.0	NT
실시예 68	8.1	3.8	1.0	5.3	NT
실시예 69	>50	>50	>50	>50	>50
실시예 71	23.5	34.8	31.0	10.1	8.2
실시예 72	0.94	0.66	0.42	0.35	0.21
실시예 74	3.93	1.83	2.47	1.03	1.15
실시예 75	0.06	0.02	0.01	0.01	0.01

<679> 상기 표 1에서 보여지는 바와 같이 본 발명에 따른 트리사이클릭 유도체는 암세포주에 대해서 매우 강한 세포 독성을 나타내어 항암제, 항증식제 또는 면역억제제의 유효성분으로 사용할 수 있다.

<680> <실험예 2>

<681> 급성 독성시험

<682> 실험동물로 5주된 체중 25 내지 30g의 ICR 마우스(SPF, 생산업체: 일본 SLC 사)를 각각의 시험 화합물 당 암수 각각을 사용하였다. 각 그룹당 실험동물 10 마리로 구성된 그룹(T2, T3, T4 및 T5)을 지정하고, 상기 실시예 60에서 제조한 화합물을 이용하여 급성 독성을 측정하였다. 또한, 하기 표 2에 나타내어진 용량으로 실험동물에게 상기 실시예 60에서 제조한 화합물을 용매제[5% DMSO; 20% Tween 80; 75%PBS(-)]에 용해하여 복강주사 후 7일동안 관찰하였다. 대조군(T1)으로 상기 실시예 60에서 제조한 화합물을 제외한 용매제만을 투여한 그룹에 대해서도 상기와 동일한 실험을 수행하였다. 그 결과는 표 2에 나타내었다.

<683> 비교 물질로서 콜히친에 대해서도 상기와 동일한 방법으로 실험동물에 대한 급성 독성을 관찰하였다. 콜히친에 대해서 그룹은 실험동물 6 마리로 구성되어 있다. 그 결과는 표 3에 나타내었다.

<684> 비교 물질로서 현재 시판되고 있는 브리스틀 마이어스 스쿼즈사의 탁솔 주사제에 대해서도 상기와 동일한 방법으로 실험동물에 대한 급성 독성을 관찰하였다. 그 결과는 표 4에 나타내었다.

<685> 【표 2】

실시예 60에서 제조한 화합물의 마우스에 대한 급성 독성 실험

그룹	동물수	투여용량 (mg/kg)	시험일(사망)							Total
			1	2	3	4	5	6	7	
T1	10	용매제	-	-	-	-	-	-	-	0/10
T2	10	30	-	-	-	-	-	-	-	0/10
T3	10	40	-	-	-	-	-	-	-	0/10
T4	10	50	-	-	-	-	-	-	-	0/10
T5	10	60	-	-	-	-	-	-	-	0/10

686> 【표 3】

콜히친의 마우스에 대한 급성 독성 실험

그룹	동물수	투여용량 (mg/kg)	시험일(사망)							Total
			1	2	3	4	5	6	7	
T1	6	용매제	-	-	-	-	-	-	-	0/6
T2	6	0.5	-	-	-	-	-	-	-	0/6
T3	6	1.0	-	-	-	-	-	-	-	0/6
T4	6	2.0	-	-	1	-	-	2	-	3/6
T5	5	5.0	-	3	-	1	1	-	-	5/5

687> 【표 4】

탁솔^R 주사제의 마우스에 대한 급성 독성 실험

그룹	동물수	투여용량 (mg/kg)	시험일(사망)							Total
			1	2	3	4	5	6	7	
T1	5	4.0	-	-	-	-	-	-	-	0/5
T2	5	6.0	-	1	-	-	-	-	-	1/5
T3	5	9.0	-	-	-	-	2	-	-	2/5
T4	5	13.0	2	2	-	-	-	-	-	4/5
T5	5	20.0	5	-	-	-	-	-	-	5/5

<688> 상기 표 2, 표 3 및 표 4에서 보여지는 바와 같이, 천연물인 콜히친의 마우스에 대한 독성은 $LD_{50} = 2\text{mg/kg}$ 을 나타내어 문헌에 보고된 $LD_{50} = 1.6\text{mg/kg}$ 과 근접한 결과 [참고: Medicinal Research Reviews, Vol.8, No.1, 77-94 (1988)]를 나타내고 있다. 또한, 파클리탁셀 제제인 탁솔^R 주사제의 독성은 $LD_{50} = 9\sim 13\text{ mg/kg}$ 정도 (i.v.투여)로 나왔다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예 60에서 제조된 화합물의 경우 $LD_{50} = 60\text{mg/kg}$ 이상을 나타내어 콜히친보다 30배 이상 독성이 약함을 알 수 있고, 파클리탁셀 제제인 탁솔^R 주사제 보다는 독성이 약함을 알 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 콜히친 또는 탁솔 주사제보다 정상 세포에 대한 독성이 낮음을 알 수 있다.

【발명의 효과】

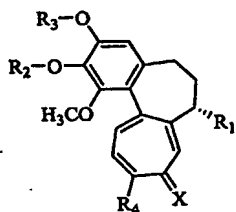
189> 본 발명에 따른 화합물들은 암세포에 대해서는 매우 강한 세포독성을 나타내고, 실험 동물에 대해서는 콜히친 또는 탁솔 주사제보다 독성이 현저히 감소되었으므로 임상적으로 유용한 항암제, 항증식제 또는 면역억제제의 유효성분으로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 화합물은 비교적 간단하여 쉽게 얻을 수 있고, 수용해도가 높아서 경구용 제제, 주사제등으로 제제화가 보다 더 용이한 장점을 갖고 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

< 화학식 1 >



(상기 식에서

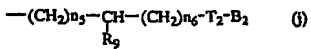
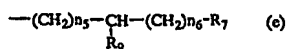
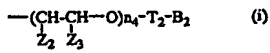
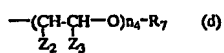
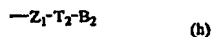
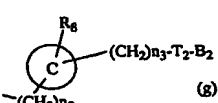
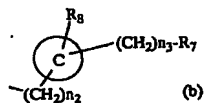
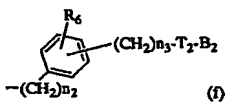
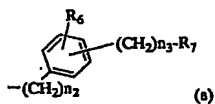
(1) R_1 은 화학식 $-T_1-B_1$ 이고;

상기에서 T_1 은 $-X_1-$, $-X_1-C(X_2)-$, $-N(R_5)-$, $-N(R_5)C(X_2)-$, $-N(R_5)S(O)n_1-$,

$-N(R_5)C(O)-X_1-$ 또는 $-N(R_5)C(X_1)NH-$ 이고, 이 때 X_1 , X_2 는 각각 O 또는 S이고, R_5 는 각각 수소

또는 $C_1 \sim C_5$ 알킬기이고, n_1 은 1~2의 정수이고; B_1 은 다음 (a)~(j)의 기중 하나에서 선택되

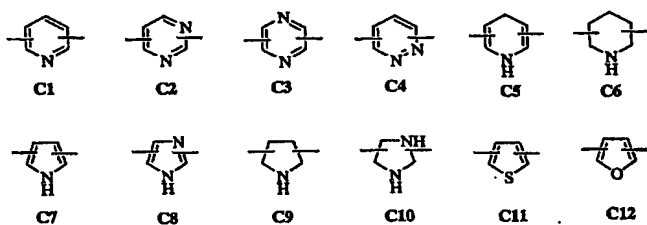
고,



상기에서 R_6 과 R_8 은 각각 수소, 할로젠, 하이드록시, $C_1 \sim C_3$ 알콕시, 아미노, 시아노 또는 $C_1 \sim C_3$ 저급알킬기이고; R_7 과 R_9 은 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 메르캡토, $-ONO$, $-ONO_2$ 또는 SNO 이고, 이 때 R_7 과 R_9 은 같거나 다를 수 있고;



는 헤테로원자를 1~2개 포함하는 $C_5 \sim C_6$ 의 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리이고, 이 때 상기 헤테로원자는 O, S 또는 N에서 각각 선택되고, 바람직하게는



이고, 가장 바람직하게는 위치 2번 및 6번 또는 2번 및 5번에 치환된 C1(피리딜기), 2번 및 5번 또는 2번 및 4번에 치환된 C7(피롤릴기), C11(티오펜닐기) 또는 C12(푸라닐기)이며, 치환체의 결합은 대칭 및 비대칭 위치에 있을 수 있고; Z_1 은 $C_1 \sim C_{10}$ 의 직쇄 또는 측쇄를 갖는 알킬기, 바람직하게는 $C_2 \sim C_5$ 를 갖는 직쇄 또는 측쇄를 갖는 알킬이거나 치환기를 갖는 사이클로 알킬기이고; Z_2 와 Z_3 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기를 의미하며, 이 때 Z_2 가 메틸기일 때는 Z_3 는 수소이고, Z_3 가 메틸기일 때는 Z_2 가 수소이고; T_2 는 $-X_1-$ 또는 $-X_1-C(X_2)-$ 이고, 이 때 X_1 , X_2 는 각각 O 또는 S이고; B_2 는 상기 (a), (b), (c), (d), (e)의 기중 하나에서 선택되고; n_2 는 0~3의 정수이고, n_3 는 0~10의 정수이고, 바람직하게는 0~5의 정수이고, n_4 는 1~5의 정수이고, 바람직하게는 1~3의 정수이고, n_5 와 n_6 는 각각 독립적으로 1~6의 정수이고, 바람직하게는 1~3의 정수이고;

(2) R_2 과 R_3 는 각각 독립적으로 수소, $-PO_3H_2$, 포스포네이트, 설페이트, $C_3 \sim C_7$ 사이클로알킬, $C_2 \sim C_7$ 알케닐, $C_2 \sim C_7$ 알카이닐, $C_1 \sim C_7$ 알카노일, $C_1 \sim C_7$ 알킬 또는 당이고, 이 때 당은 글루크로닐, 글루코실 또는 갈락토실과 같은 단당류를 의미하고;

(3) R_4 는 OCH_3 , SCH_3 또는 $NR_{10}R_{11}$ 이고, 이 때 R_{10} 과 R_{11} 은 각각 독립적으로 수소, $C_1 \sim 5$ 알킬이고;

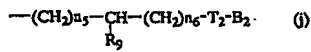
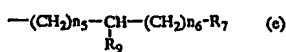
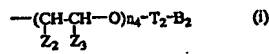
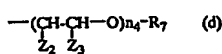
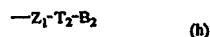
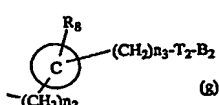
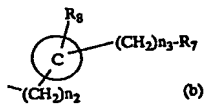
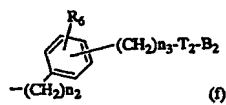
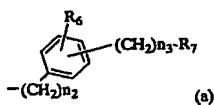
(4) X 는 O 또는 S 이다.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물이

(1) R_1 은 화학식 $-T_1-B_1$ 이고;

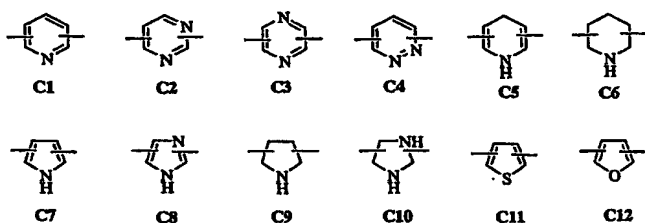
상기에서 T_1 은 $-N(R_5)C(X_2)-$, $-N(R_5)C(O)-X_1-$ 또는 $-N(R_5)C(X_1)NH-$ 이고, 이 때 X_1 , X_2 는 각각 O 이고, R_5 는 각각 수소 또는 $C_1 \sim C_5$ 알킬기이고; B_1 은 다음 (a) ~ (j)의 기중 하나에서 선택되고,



상기에서 R_6 과 R_8 은 각각 수소, 할로젠, 하이드록시, $C_1 \sim C_3$ 알콕시, 아미노, 시아노 또는 $C_1 \sim C_3$ 저급알킬기이고; R_7 과 R_9 은 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 메르캅토(티올기), $-ONO$, $-ONO_2$ 또는 SNO 이며, 이 때 R_7 과 R_9 은 같거나 다를 수 있고;



는 헤테로원자를 1~2개 포함하는 $C_5 \sim C_6$ 의 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리이고, 이 때 상기 헤테로원자는 O, S 및 N에서 각각 선택되고, 바람직하게는



이고, 가장 바람직하게는 위치 2번 및 6번 또는 2번 및 5번에 치환된 C1(피리딜기), 2번 및 5번 또는 2번 및 4번에 치환된 C7(피롤릴기), C11(티오펜일기) 또는 C12(푸라닐기)이며, 치환체의 결합은 대칭 및 비대칭 위치에 있을 수 있고; Z_1 은 $C_1 \sim C_{10}$ 의 직쇄 또는 측쇄를 갖는 알킬기, 바람직하게는 $C_2 \sim C_5$ 를 갖는 직쇄 또는 측쇄를 갖는 알킬이거나 치환기를 갖는 사이클로 알킬기이고; Z_2 와 Z_3 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기를 의미하며, 이 때 Z_2 가 메틸기일 때는 Z_3 는 수소이고, Z_3 가 메틸기일 때는 Z_2 가 수소이고; T_2 는 $-X_1-$ 또는 $-X_1-C(X_2)-$ 이고, 이 때 X_1 , X_2 는 각각 O나 S이고; B_2 는 상기 (a), (b), (c), (d) 또는 (e) 기중 하나에서 선택되고; n_2 는 0~3의 정수이고, n_3 는 0~10의 정수이고, 바람직하게는 0~5의 정수이고, n_4 는 1~5의 정수이고, 바람직하게는 1~3의 정수이고, n_5 와 n_6 는 각각 독립적으로 1~6의 정수이고, 바람직하게는 1~3의 정수이고;

(2) R_2 와 R_3 는 각각 독립적으로 $C_3 \sim C_7$ 사이클로알킬 또는 $C_1 \sim C_7$ 알킬이고;

(3) R₄는 SCH₃ 또는 OCH₃ 이고;

(4) X는 O 또는 S 인 것을 특징으로 하는 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

【청구항 3】

제 1항에 있어서, 상기 트리사이클릭 유도체가

6- 하이드록시메틸-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]니코틴아미드;

6-니트로옥시메틸-*N*-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]니코틴아미드;

3- 클로로메틸벤조익에시드-{5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;

3-니트로옥소벤조익에시드-{5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;

4- 클로로부티릭에시드-{5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;

4-니트로옥소부티릭에시드-{5-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;

6- 하이드록시메틸피리딘-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;

6-브로모메틸피리딘-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;

6- 니트로옥시메틸피리딘-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;

3-클로로메틸벤조익에시드-{6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;

3- 니트로옥시메톡시벤조익에시드-{6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;

4-클로로부티릭에시드-{6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;

4- 니트로옥시부티릭에시드-{6-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]피리딘-2-일}메틸에스테르;

5-히드록시메틸푸란-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;

5- 니트로옥시메틸푸란-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;

5-하이드록시메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;

5- 브로모메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;

5-니트로옥시메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;

2- 하이드록시-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3-클로로메틸벤조익에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;

3- 니트로옥소메틸벤조익에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;

4-클로로부티릭에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;

4- 니트로부티릭에시드-2-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;

3-하이드록시-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3- 클로로메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;

3-니트록시메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;

4- 클로로부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;

4-니트록시부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]페닐에스테르;

2- 메르캅토-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

2-니트로소티오-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

N-[(7S)-3- 시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-하이드록시메틸벤즈아미드;

3-브로모메틸-N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

N-[(7S)-3- 시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;

3-하이드록시메틸-N-[(7S)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드;

N-[(7S)-3- 이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;

N-[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-하이드록시메틸벤즈아미드;

N-[(7S)-3- 에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;

3-클로로메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르;

3-니트로옥시메틸벤조익에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸-설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르;

4-클로로부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르;

4-니트로옥시부티릭에시드-3-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일-카바모일]벤질에스테르;

4-니트로소옥시메틸-N[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-

옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3-메르캅토메틸-N[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3-니트로소티오메틸-N[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

N[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로-3-하이드록시메틸벤즈아미드;

3-브로모메틸-N[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로벤즈아미드;

N-[(7S)-3-에톡시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;

2-플루오로-3-하이드록시메틸-N-[(7S)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3- 브로모메틸-2-플루오로-N-[(7S)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

2-플루오로-N-[(7S)-3-이소프로폭시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;

2- 플루오로-3-하이드록시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3-브로모메틸-2-플루오로-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

2- 플루오로-3-니트로옥시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로-3-하이드록시메틸벤즈아미드;

3- 브로모메틸-N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로벤즈아미드;

N-[(7S)-3-시클로펜틸옥시-1,2-디메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]-2-플루오로-3-니트로옥시메틸벤즈아미드;

3- 플루오로-5-하이드록시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3-클로로메틸-5-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3- 브로모메틸-5-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3-플루오로-5-니트로옥시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

4- 플루오로-3-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3-브로모메틸-4-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

4- 플루오로-3-니트로옥시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

2-플루오로-5-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

5- 브로모메틸-2-플루오로-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

2-플루오로-5-니트로옥시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3- 하이드록시-5-하이드록시메틸-*N*[(7*S*)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[*a*]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3-하이드록시-5-니트로시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3,5- *bis*-하이드록시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3,5-*bis*-브로모메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

3,5- *bis*-니트로옥시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

2-하이드록시-4-하이드록시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

4- 브로모메틸-2-하이드록시-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드;

2-하이드록시-4-니트로옥시메틸-N-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]벤즈아미드; 또는

5-클로로메틸티오펜-2-카르복실릭에시드-[(7S)-1,2,3-트리메톡시-10-메틸설파닐-9-옥소-5,6,7,9-테트라하이드로벤조[a]헵타렌-7-일]아미드인 것을 특징으로 하는 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

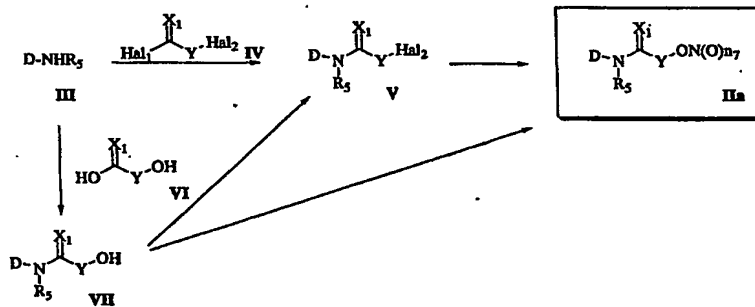
【청구항 4】

하기 반응식 1에서 보여지는 바와 같이

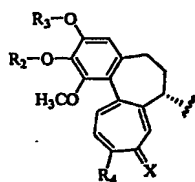
(1) 화학식 (III)의 화합물을 화학식(IV)의 화합물 또는 화학식 (VI)의 화합물과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물 또는 화학식 (VII)의 화합물을 제조하거나, 생성된 화학식 (VII)의 화합물을 할로겐 화합물과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

(2) 상기 제조된 화학식 (V)의 화합물 또는 화학식 (VII)을 니트로화 반응 또는 니트로소화 반응시켜 화학식 (IIa)의 화합물을 제조하는 단계(단계 2)로 이루어지는 트리사이클릭 유도체를 제조하는 방법.

< 반응식 1 >

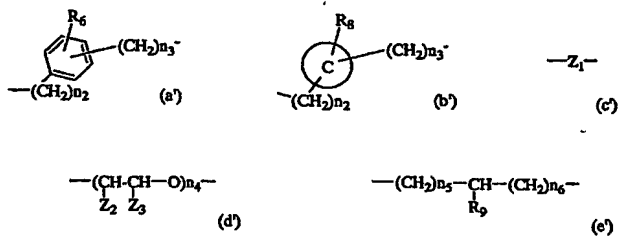



(상기 반응식에서 D는



이고, 이 때, R_2 , R_3 , R_4 및 X 는 제 1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고;

R_5 는 수소 또는 저급알킬을 나타내고, X_1 은 O 또는 S를 나타내고, Hal_1 과 Hal_2 은 할로젠을 나타내고, 일반식(IV)의 Hal_1 과 Hal_2 는 각각 같거나 다른 할로젠, 예를 들면 F, Cl, Br 또는 I를 나타내고; Y 는 다음 일반식 (a'), (b'), (c'), (d') 또는 (e')을 나타내고,



이 때, , R_6 , R_8 , R_9 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , n_2 , n_3 , n_4 , n_5 및 n_6 는 제 1항의 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다)

【청구항 5】

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 항암제 또는 항증식제.

【청구항 6】

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 트리사이클릭 유도체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 면역억제제.